

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL****1 NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**Gamunex[®]-C

Inmunoglobulina (Humana), 10%

Solución para perfusión

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa: Inmunoglobulina (Humana), 10%

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Un frasco ampolla de 10 mL contiene: 1 g de proteína

Un frasco ampolla de 25 mL contiene: 2,5 g de proteína

Un frasco ampolla de 50 mL contiene: 5 g de proteína

Un frasco ampolla de 100 mL contiene: 10 g de proteína

Un frasco ampolla de 200 mL contiene: 20 g de proteína

*Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.***3 FORMA FARMACÉUTICA**

Solución para perfusión

La solución es clara a opalescente, e incolora a amarillo pálido.

4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**Intravenosa y subcutáneaTerapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0 – 18 años para administración intravenosa; 2-18 años para administración subcutánea) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID) con producción deficiente de anticuerpos

Intravenosa

- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano inefectivo y ya sea **insuficiencia demostrada de anticuerpos específicos (PSAF)*** o un nivel sérico de IgG de < 4 g/L

*PSAF = falla en montar una elevación de al menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra vacunas antineumocócicas de antígenos polisacáridos y polipeptídicos

Profilaxis pre-/postexposición al sarampión para adultos, niños y adolescentes (0 – 18 años) susceptibles en quienes la inmunización activa se encuentra contraindicada o no aconsejada.

También se deben tomar en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso de inmunoglobulina intravenosa humana en la profilaxis pre-/postexposición e inmunización activa contra el sarampión.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0 – 18 años) en:

- Trombocitopénica inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corregir el conteo de plaquetas
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Inmunomodulación en adultos de $\geq$ 18 años de edad en:

- Exacerbaciones agudas severas de miastenia gravis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****4.2 Posología y método de administración**

El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

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

Pudiera ser necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal pudiera requerir ajuste en pacientes con bajo peso o exceso de peso.

IntravenosaTerapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/L o dentro del rango normal de referencia para la edad de la población. Se requiere de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio (niveles de IgG en estado de equilibrio). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg administrados una vez seguido de al menos 0,2 g/kg administrados cada 3-4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de IgG de 6 g/L es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía desde 3-4 semanas.

Los niveles valle de IgG deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección bacteriana, pudiera ser necesario aumentar la dosificación y tener como objetivo niveles valle más altos.

Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias secundarias

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada 3-4 semanas.

Los niveles valle de IgG deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debe ser ajustada según sea necesario para alcanzar una protección óptima contra infecciones, un aumento pudiera ser necesario en pacientes con infección persistente; puede considerarse disminuir la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Profilaxis pre-/postexposición al sarampiónProfilaxis postexposición

Si un paciente susceptible ha sido expuesto al sarampión, una dosis de 0,4 g/kg administrada tan pronto como sea posible y dentro de 6 días de la exposición debe proporcionar un nivel sérico > 240 mUI/mL de anticuerpos contra el sarampión por al menos 2 semanas. Los niveles séricos deben ser verificados después de 2 semanas y documentados. Una dosis adicional de 0,4 g/kg a ser repetida posiblemente una vez después de 2 semanas pudiera ser necesaria para mantener el nivel sérico > 240 mUI/mL.

Si un paciente con PID/SID ha sido expuesto al sarampión y recibe con regularidad perfusiones de IGIV, debe considerarse administrar una dosis extra de IGIV tan pronto como sea posible y dentro de 6 días de la exposición. Una dosis de 0,4 g/kg debe proveer un nivel sérico > 240 mUI/mL de anticuerpos contra el sarampión por al menos 2 semanas.

Profilaxis pre-exposición

Si un paciente con PID/SID se encuentra en riesgo de exposición futura al sarampión y recibe una dosis de mantenimiento de IGIV menor de 0,53 g/kg cada 3-4 semanas, esta dosis debe ser aumentada una vez a 0,53 g/kg. Esto debe proveer un nivel sérico > 240 mUI/mL de anticuerpos contra el sarampión por al menos 22 días después de la perfusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****Subcutánea (SC)**Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La dosis debería ser individualizada según la respuesta clínica del paciente a terapia de Gamunex-C y niveles séricos de IgG. Iniciar el tratamiento con Gamunex-C una semana después de la última perfusión IV. Ver en "**dosis inicial semanal**". Previo al cambio de régimen de la vía IV, se debe controlar los niveles séricos de IgG del paciente como guía para el "**ajuste de dosis**".

Se debe establecer la dosis inicial semanal, en base a la dosis IV mensual, de manera de establecer el equivalente semanal de Gamunex-C administrado por vía subcutánea, e incrementar usando un factor de ajuste de dosis. El objetivo es lograr niveles de IgG séricas (Área bajo la Curva de Concentración-Tiempo (AUC)) no inferior a las obtenidas con el tratamiento vía IV. Si el paciente no ha sido previamente tratado con Gamunex-C IV, convierta la dosis mensual de IGIV (en gramos) multiplicando por 1,37, luego dividiendo esta dosis en dosis semanales con base en el intervalo de tratamiento previo del paciente con IGIV. Monitoree la respuesta clínica del paciente, y ajuste concordantemente la dosis.

Dosis semanal inicial

Para calcular la dosis semanal inicial de Gamunex-C subcutánea a administrar multiplicar la dosis previa de IGIV en gramos, por el factor de ajuste de dosis: 1,37; luego dividir esta dosis por el número de semanas entre cada dosis durante el tratamiento con IGIV.

$$\text{Dosis SC inicial (en gramos)} = \frac{1,37 \times \text{dosis IGIV previa (en gramos)}}{\text{Número de semanas entre dosis IGIV}}$$

Para convertir la dosis de Gamunex-C (en gramos) a mililitros (mL), multiplique la dosis SC inicial calculada (en gramos) por 10.

Ajuste de la Dosis

La dosis puede requerir ser ajustada en el tiempo, para alcanzar la respuesta clínica deseada y niveles séricos de IgG. Para determinar si se requiere ajuste de dosis, medir los niveles séricos de IgG del paciente en la administración IGIV y luego de 5 semanas, cambiar desde IGIV a la administración subcutánea. El nivel sérico de IgG requerido en el tratamiento subcutáneo semanal, se proyecta ser el último valor de nivel con IGIV más 340 mg/dL. Para determinar si ajustes de dosis posteriores son necesarios, monitorear los niveles séricos de IgG del paciente, cada 2 a 3 meses.

Para ajustar la dosis basado en niveles, calcular la diferencia (in mg/dL) de los niveles séricos de IgG del paciente y el nivel requerido de IgG (último nivel de IGIV +340 mg/dL). Luego busque esta diferencia en tabla 1 y la cantidad correspondiente (en mL) por la cual aumentar o disminuir la dosis semanal, basada en el peso corporal del paciente. **Sin embargo, la respuesta clínica del paciente debería ser la consideración primaria en el ajuste de dosis.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Tabla 1: Ajuste ($\pm$ mL) de la dosis subcutánea semanal basada en la diferencia ($\pm$ mg/dL) de los niveles séricos de IgG requeridos

Diferencia del nivel requerido de IgG (mg/dL)	Peso corporal (kg)												
	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	Ajuste de dosis (mL) *												
50	1	1	2	3	3	4	5	6	7	8	8	9	10
100	2	3	3	5	7	8	10	12	13	15	17	18	20
150	3	4	5	8	10	13	15	18	20	23	25	28	30
200	3	5	7	10	13	17	20	23	27	30	33	37	40
250	4	6	8	13	17	21	25	29	33	38	42	46	50
300	5	8	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
350	6	9	12	18	23	29	35	41	47	53	58	64	70
400	7	10	13	20	27	33	40	47	53	60	67	73	80
450	8	11	15	23	30	38	45	53	60	68	75	83	90
500	8	13	17	25	33	42	50	58	67	75	83	92	100

(*) El ajuste de la dosis en mL está basado en la pendiente de la respuesta de niveles de IgG séricas a la administración subcutánea de incrementos de dosis de Gamunex-C (alrededor de 6,0 mg/dL por incremento de 1 mg/kg por semana).

Por ejemplo, si un paciente con peso corporal de 70 kg presenta un nivel de IgG de 900 mg/dL y el nivel requerido es de 1000 mg/dL resulta en una diferencia de 100 mg/dL. Entonces el aumento de la dosis semanal por vía subcutánea es de 12 mL.

Control de la respuesta clínica del paciente, y repetición de ajustes de ajuste de dosis si es necesario. Requerimientos de dosis para pacientes que han cambiado a Gamunex-C de otras inmunoglobulinas subcutáneas (IGSC), no ha sido estudiada. Si un paciente bajo Gamunex-C no mantiene una adecuada respuesta clínica o un nivel sérico valle de IgG equivalente a aquél del tratamiento previo con IGSC, ajuste la dosis concordantemente. La tabla 1 también proporciona una guía para tales ajustes de dosis, de manera de lograr los niveles de IgG requeridos.

Inmunomodulación en:

Intravenosa

Trombocitopenia inmune primaria

Hay dos esquemas alternos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados en el día 1; esta dosis puede ser repetida una vez dentro de 3 días
- 0,4 g/kg administrados diariamente por 2-5 días. El tratamiento puede ser repetido, si ocurren recaídas.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/día a lo largo de 5 días (es posible repetir la dosis en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN***Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica*

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg a lo largo de 1-2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo; si no se observa efecto del tratamiento después de 6 meses, el tratamiento debe ser discontinuado

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe encontrarse sujeto al criterio del médico con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pudieran tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía Motora Multifocal (MMN)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2-4 semanas o 2 g/kg cada 4-8 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo; si no se observa efecto del tratamiento después de 6 meses, el tratamiento debe ser discontinuado.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe encontrarse sujeto al criterio del médico con base en la respuesta del paciente y la respuesta al mantenimiento. La dosificación y los intervalos pudieran tener que ser adaptados en conformidad con el curso individual de la enfermedad.

Exacerbaciones agudas severas de miastenia gravis

2 g/kg divididos a lo largo de 2 días consecutivos (dosis de 1 g/kg por día).

Los estudios clínicos de Gamunex-C no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más de edad como para determinar un efecto preciso del tratamiento.

Las recomendaciones de dosificación intravenosa se resumen en la siguiente tabla:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Indicación	Dosis	Frecuencia de las perfusiones
<u>Terapia de reemplazo:</u>		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3-4 semanas
Inmunodeficiencias secundarias	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3-4 semanas
<u>Profilaxis pre-/postexposición al sarampión:</u>		
Profilaxis postexposición en pacientes susceptibles	0,4 g/kg	Tan pronto como sea posible y dentro de 6 días, a ser repetida posiblemente una vez después de 2 semanas para mantener el nivel sérico de anticuerpos contra el sarampión > 240 mUI/mL
Profilaxis postexposición en pacientes con PID/SID	0,4 g/kg	En adición a la terapia de mantenimiento, administrada como una dosis extra dentro de 6 días de la exposición
Profilaxis pre-exposición en pacientes con PID/SID	0,53 g/kg	Si un paciente recibe una dosis de mantenimiento de menos de 0,53 g/kg cada 3-4 semanas, esta dosis debe ser aumentada una vez hasta al menos 0,53 g/kg
<u>Inmunomodulación:</u>		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	En el día 1, posiblemente repetida una vez dentro de 3 días por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas a lo largo de 2-5 días cada 3 semanas en dosis divididas a lo largo de 1-2 días
Neuropatía Motora Multifocal	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	En dosis divididas a lo largo de 2-5 días consecutivos cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas en dosis divididas a lo largo de 2-5 días
Exacerbaciones severas agudas de miastenia gravis	2 g/kg	Administrados a lo largo de 2 días consecutivos (dosis de 1 g/kg por día)

Las recomendaciones para dosificación subcutánea se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las perfusiones
<u>Terapia de reemplazo:</u>		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria*	Dosis SC inicial (en gramos) = $1,37 \times \text{dosis IGIV previa (en gramos)}$ número de Semanas entre dosis de IGIV Dosis de mantenimiento: Consulte la Tabla 1 para la cantidad (en mL) para incrementar o disminuir la dosis semanal.	semanalmente semanalmente, ajuste la dosis con base en la respuesta clínica

*Para recibir IGIV y cambiarse a Gamunex-C subcutáneo, por favor consulte el factor de conversión de dosis de 1,37 arriba descrito.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**Método de Administración**Administrar intravenosamente.**

Gamunex-C también puede ser administrado subcutáneamente para el tratamiento de PID.

Gamunex-C deberá inspeccionarse visualmente en cuanto a materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No se use si está turbio y/o se observa decoloración.

Gamunex-C debe estar a temperatura ambiente durante la administración.

Intravenosa

Solo se deberá usar agujas de calibre 18 para penetrar el tapón para administrar el producto de los viales de 10 mL; las agujas de calibre 16 o agujas de dispensación solo deberán usarse con viales de 25 mL y mayores. Las agujas o agujas de dispensación solo deberán insertarse una vez y estar dentro del área del tapón delimitado por el anillo levantado. Se deberá penetrar el tapón en forma perpendicular al plano del tapón con el Anillo.

Tamaño del vial de Gamunex-C	Calibre de la aguja para penetrar el tapón
10 mL	Calibre 18
25, 50, 100, 200 mL	Calibre 16

Cualquier vial que se haya abierto deberá usarse de inmediato. Los viales parcialmente usados deberán desecharse. Si requiere diluir, el GAMUNEX-C puede ser diluido con 5% de dextrosa en agua (D5/W).

La inmunoglobulina humana normal debe ser **perfundida** intravenosamente a una velocidad inicial de 0,6 - 1,2 mL/kg/hr por 0,5 hr. En caso de reacción adversa debe ya sea reducirse la velocidad de administración o detenerse la perfusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede ser gradualmente aumentada hasta un máximo de 4,8 - 8,4 mL/kg/hr.

Subcutánea (sólo para PID)

Para PID se recomienda que Gamunex-C sea **perfundido** a una velocidad de 20 mL por hora en el sitio de la perfusión.

En estudios clínicos para la vía subcutánea, los volúmenes promedio administrados en el sitio de la perfusión fueron de 34 mL (17-69 mL) y la mayor parte fue administrada a una velocidad de 20 mL/hrs por sitio. Múltiples perfusiones simultáneas en diferentes sitios fueron administradas por conexiones con tubos y tubos en Y la mayoría de los pacientes utilizan 4 sitios para perfusión donde abdomen y muslos. El número máximo de sitios simultáneos es 8. Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos por 2 pulgadas.

Instrucciones para la administración

- Antes de usarla, permita que la solución alcance la temperatura ambiente de la sala.
 - NO AGITAR.
 - No lo use si la solución es turbia o tiene partículas.
 - Verifique la fecha de expiración del producto en el vial. No lo use pasada la fecha de expiración.
1. Use técnica aséptica cuando prepare y administre Gamunex-C para inyección.
 2. Retire la tapa protectora del vial para exponer la parte central del tapón. Si el empaque muestra alguna señal de alteración, no use el producto.
 3. Limpie el tapón con alcohol y permita que seque.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

4. Usando una jeringa y aguja estériles, prepárese para extraer Gamunex-C inyectando primero aire dentro del vial que sea equivalente a la cantidad de Gamunex-C a ser extraída. Luego extraiga el volumen deseado de Gamunex-C. Si se requieren múltiples viales para alcanzar la dosis deseada, repita este paso. (Figura 1).
5. Siga las instrucciones del fabricante para el llenado del tanque de la bomba y prepare la bomba, el tubo de administración y el tubo conector en Y, de ser necesario. Cerciórese de cebar el tubo de administración para asegurarse de que no quede aire en el tubo ni en la aguja llenando el tubo/aguja con Gamunex-C.
6. Seleccione el número y ubicación de los sitios de inyección. (Figura 2)
7. Limpie el(los) sitio(s) de inyección con solución antiséptica aplicando un movimiento circular desplazándose desde el centro del sitio y moviéndose hacia la periferia. Los sitios deben estar limpios, secos y encontrarse al menos a cinco centímetros de separación. (Figura 3)
8. Sujete entre dos dedos la piel e inserte la aguja en el tejido subcutáneo. (Figura 4)
9. Después de insertar cada aguja, asegúrese de que no se haya penetrado accidentalmente un vaso sanguíneo. Conecte una aguja estéril al extremo del tubo de administración cebado, tire hacia atrás del émbolo, y si ve sangre, retire y deseche la aguja y el tubo de administración. (Figura 5).
10. Repita los pasos de cebado y de inserción de la aguja usando una aguja y tubo de administración nuevos y un nuevo sitio de perfusión. Fije la aguja en su lugar aplicando gasa estéril o un vendaje transparente sobre el sitio.
11. Si usa múltiples sitios de inyección simultáneamente, use tubos conectores en Y y fije al tubo de administración.
12. **Perfunda** Gamunex-C siguiendo las instrucciones del fabricante para la bomba. (Figura 6).



Figura 1

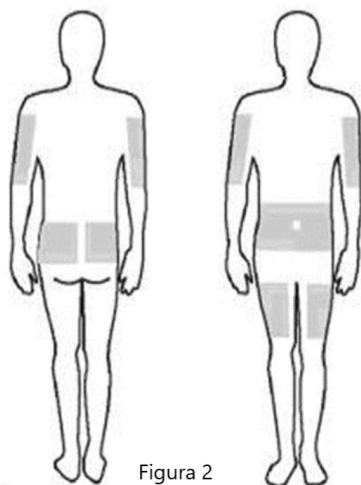


Figura 2



Figura 3

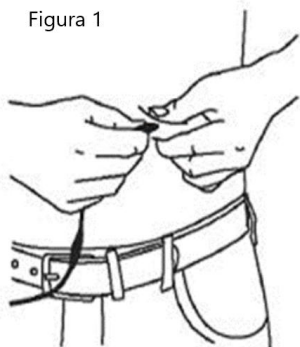


Figura 4



Figura 5

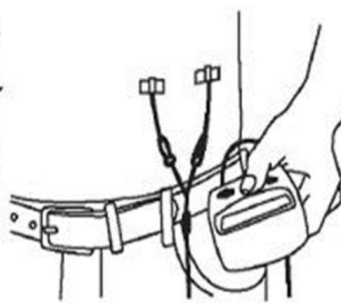


Figura 6

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****4.3 Contraindicaciones**

Gamunex-C se encuentra contraindicado en pacientes que ya han experimentado una reacción anafiláctica o sistémica a la administración de inmunoglobulina humana (consulte las secciones 4.4 y 6.1).

Gamunex-C contiene cantidades traza de IgA. Está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA y antecedentes de hipersensibilidad.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el usoReacción relacionada a la perfusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, lumbalgia, náusea, e hipotensión) pueden encontrarse relacionadas a la velocidad de perfusión. La velocidad recomendada de perfusión debe ser estrechamente seguida. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y cuidadosamente observados en busca de cualquier síntoma durante el periodo de perfusión.

Las reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia:

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raros casos, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha habido un intervalo prolongado desde la perfusión previa
- En pacientes con una infección activa o una inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad severas. En caso de hipersensibilidad la perfusión con IGIV debe suspenderse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento apropiado. Deberá disponerse inmediatamente de epinefrina para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda y severa.

Gamunex-C contiene rastros de IgA (un promedio de 46 microgramos/mL). Los pacientes con anticuerpos conocidos contra IgA pueden tener mayor riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad potencialmente severas. Se encuentra contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA y un historial de reacción de hipersensibilidad.

Tromboembolismo

Existe evidencia clínica de una asociación entre la administración de IGIV y eventos tromboembólicos tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluyendo derrame), embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, que se asume se encuentran relacionados a un incremento relativo en la viscosidad sanguínea debido a un alto ingreso de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debe tenerse cautela al prescribir **y perfundir** IGIV en pacientes obesos y en pacientes con factores preexistentes de riesgo para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y un historial de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IGIV deben ser administrados a la dosis y velocidad de perfusión mínimas practicables.

Insuficiencia renal

Puede presentarse disfunción/insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal, nefrosis osmótica y muerte con el uso de productos de IGIV, especialmente aquellos que contienen sucrosa. Gamunex-C no contiene sucrosa. Asegúrese de que los pacientes no tengan depleción de volumen antes del inicio de la perfusión de Gamunex-C. El monitoreo periódico de la función renal y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

de la producción de orina es particularmente importante en pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado para desarrollar insuficiencia renal aguda. Evalúe la función renal, incluyendo la medición del nitrógeno ureico en sangre (BUN)/creatinina sérica, antes de la perfusión inicial de Gamunex-C y nuevamente a intervalos apropiados en lo sucesivo. Si se deteriora la función renal, considere discontinuar Gamunex-C. Para pacientes considerados en riesgo de desarrollar disfunción renal, incluyendo pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, edad mayor de 65 años, depleción de volumen, sepsis, paraproteinemia, o pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos conocidos, administre Gamunex-C a la mínima velocidad de perfusión practicable [menos de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min)].

Hiperproteinemia, viscosidad sérica aumentada, e hiponatremia

Hiperproteinemia, viscosidad sérica aumentada e hiponatremia pueden presentarse en pacientes que reciben tratamiento con IGIV, incluyendo Gamunex-C. Es clínicamente crítico distinguir la verdadera hiponatremia de una pseudohiponatremia que se encuentre asociada a una disminución concomitante de la osmolalidad sérica calculada o a una brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento orientado a disminuir el agua libre en suero en pacientes con pseudohiponatremia puede conducir a una depleción de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a trombosis.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

AMS puede ocurrir con poca frecuencia con el tratamiento con IGIV, incluyendo Gamunex-C. La suspensión del tratamiento IGIV ha resultado en la remisión sin secuelas de SMA dentro de varios días. El síndrome generalmente comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con IGIV. Se caracteriza por signos y síntomas que incluyen dolor de cabeza severo, rigidez de la nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, movimiento doloroso de los ojos, náuseas y vómito. Estudios del líquido cefalorraquídeo (CSF) con frecuencia resultan positivos con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de las series granulocíticas, y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dL. Los pacientes que muestran dichos signos y síntomas deberán someterse a un examen neurológico completo, incluyendo los estudios del líquido cefalorraquídeo, para eliminar otras causas de meningitis. Parece que los pacientes con antecedentes de migraña pueden ser más susceptibles.

Hemólisis

Gamunex-C puede contener anticuerpos de grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción de antiglobulina directa positiva y hemólisis. Se puede desarrollar una anemia hemolítica posterior a la terapia IGIV debido a una mejora del secuestro de glóbulos rojos. Los receptores de IGIV deben ser vigilados para detectar los signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si después de la perfusión con IGIV hay signos y síntomas presentes de la hemólisis, se deberá realizar las pruebas de laboratorio confirmatorias pertinentes.

Neutropenia/Leucopenia

Una disminución transitoria en el conteo de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, en ocasiones severos, han sido reportados después del tratamiento con IGIV. Esto ocurre típicamente dentro de horas o días después de la administración de IGIV y se resuelve espontáneamente dentro de 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)

Ha habido reportes de edema pulmonar no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)] en pacientes en los que se ha administrado IGIV. TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria severa, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

y comúnmente ocurre dentro de 1-6 horas después de la transfusión. Los pacientes con TRALI pueden ser manejados usando terapia con oxígeno con apoyo ventilatorio adecuado.

Monitoree a los pacientes en busca de reacciones adversas pulmonares. Si se sospecha TRALI, lleve a cabo pruebas apropiadas en busca de la presencia de anticuerpos antineutrofílicos y anti-HLA tanto en el producto como en el suero del paciente. TRALI puede ser manejada con terapia con oxígeno con apoyo ventilatorio adecuado.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulina, la elevación transitoria de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede resultar en resultados positivos engañosos en pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo, la prueba de aglutinina directa (DAT, prueba de Coombs directa).

Sobrecarga de volumen

No se recomienda el régimen con dosis altas (1 g/kg x 1-2 días) en individuos con volúmenes de líquido expandido o donde el volumen de líquido podría ser preocupante.

Agentes infecciosos transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la investigación de donaciones individuales y grandes mezclas de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de manufactura efectivos para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administra productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas tomadas son consideradas efectivas para virus encapsulados tales como los virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el HAV y el parvovirus B19.

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

Se recomienda enfáticamente que cada vez que se administre Gamunex-C a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Información de orientación para pacientes

Informe a los pacientes que reporten de inmediato a su médico lo siguiente:

- Signos y síntomas de la insuficiencia renal, tales como la disminución de la producción de orina, aumento repentino de peso, retención de líquidos/edema, y/o falta de aliento.
- Signos y síntomas de trombosis, tales como dolor y/o hinchazón de un brazo o una pierna con calor sobre el área afectada, cambios en la coloración de un brazo o pierna, falta de aire inexplicable, dolor o incomodidad en el pecho que empeora al respirar profundamente, pulso rápido inexplicable, adormecimiento o debilidad en una parte del cuerpo.
- Signos y síntomas de meningitis aséptica, tales como dolor de cabeza, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, sensibilidad a la luz, movimientos dolorosos de los ojos, náuseas y vomito.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

- Signos y síntomas de hemólisis, tales como fatiga, aumento de la frecuencia cardíaca, color amarillento de la piel o de los ojos, y color oscuro de la orina.
- Signos y síntomas de TRALI, tales como distrés respiratorio severo, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. TRALI ocurre comúnmente dentro de 1 a 6 horas después de la transfusión.

Informe a los pacientes que Gamunex-C se elabora de plasma humano y que puede contener agentes infecciosos que pueden causar enfermedades (por ej., virus y, en teoría el agente CJD). Informe a los pacientes que se ha reducido el riesgo de que Gamunex-C pueda transmitir un agente infeccioso mediante la selección de donadores de plasma en cuanto a la exposición previa a ciertos virus, al analizar el plasma donado por si hay ciertas infecciones por virus al inactivar y/o eliminar ciertos virus durante la fabricación.

Informe a los pacientes que la administración de IgG puede interferir con la respuesta a vacunas virales vivas tales como sarampión, paperas y rubeola. Informe a los pacientes que avisen al médico que los inmunice sobre la terapia con Gamunex-C.

PID: autoadministración: sólo administración subcutánea

Aconseje al paciente que lea el folleto para pacientes.

Proporcione al paciente instrucciones sobre perfusión subcutánea para tratamiento en el hogar, si el médico considera que la administración en el hogar es apropiada para el paciente.

- El tipo de equipo a ser usado junto con su mantenimiento,
- Técnicas de perfusión apropiadas, selección de sitios apropiados de perfusión (por ejemplo, abdomen, muslos, parte superior de los brazos, y/o cara lateral de la cadera),
- Mantenimiento de un diario de tratamiento, y
- Medidas a ser tomadas en caso de reacciones adversas en las instrucciones para el paciente.

Uso pediátrico

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperarse que las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo sean aplicables a la población pediátrica. En los reportes postcomercialización se observa que las indicaciones con altas dosis de IGIV en niños, particularmente enfermedad de Kawasaki, se encuentran asociadas a un incremento en la tasa de reporte de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IGIV en niños.

Los médicos necesitan considerar poderosamente monitorear los niveles de hemoglobina 24 a 48 horas después de haber completado IGIV si se sospecha hemólisis. Si se requiere retratamiento, se recomienda enfáticamente monitorear los niveles de hemoglobina una semana después de la subsiguiente administración de IGIV si se sospecha hemólisis. Debe indicarse a las familias que regresen si sus niños desarrollan síntomas de hemólisis, tales como palidez, letargia, orina oscura, disnea o palpitaciones.

Uso geriátrico

Pacientes > 65 años de edad pueden tener un riesgo mayor de desarrollar ciertas reacciones adversas tales como eventos tromboembólicos e insuficiencia renal aguda. Estudios clínicos de Gamunex-C no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad mayores para determinar si respondían de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

Gamunex-C puede ser diluido con 5% de dextrosa en agua (D5/W). No se ha evaluado los compuestos de Gamunex-C con otros fármacos ni soluciones intravenosas. Se recomienda que Gamunex-C sea administrado por separado de otros fármacos o medicamentos que el paciente pueda estar recibiendo. El producto no debe mezclarse con IGIVs de otros fabricantes.

La línea de perfusión se puede limpiar antes y después de la administración de Gamunex-C con 5% de dextrosa en agua.

Evite la administración simultanea de Gamunex-C y Heparina a través de un dispositivo de administración de una sola luz debido a las incompatibilidades entre Gamunex-C y Heparina. Enjuague el Sello de Heparina (Hep-Lock) a través del cual se administró Gamunex-C usando dextrosa al 5% en agua (D5/W), o solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección, y no enjuague con heparina.

Evite el uso concomitante de diuréticos de asa

Varios anticuerpos transferidos pasivamente en preparaciones de inmunoglobulina pueden confundir los resultados de pruebas serológicas.

Los anticuerpos en Gamunex-C pueden interferir con la respuesta a las vacunas virales vivas tales como sarampión, paperas y rubéola. Se debe informar a los médicos de terapias recientes con IGIVs, para que la administración de vacunas virales vivas, si está indicado, pueda demorarse de manera adecuada por 3 o más meses a partir del momento de la administración de IGIV.

La administración de inmunoglobulina puede disminuir por un periodo de al menos 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como aquellas contra el sarampión, rubeola, parotiditis o varicela. Después de la administración de este producto medicinal, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de la del sarampión, esta deficiencia puede persistir por hasta 1 año. Por tanto, se debe comprobar el estado de anticuerpos en aquellos pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

No se ha llevado a cabo estudios de reproducción animal con Gamunex-C. Se desconoce si Gamunex-C puede causar daño fetal cuando se administra en una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Solo se deberá administrar Gamunex-C a una mujer embarazada si es claramente necesario.

Lactancia

El uso de Gamunex-C no ha sido evaluado en madres que amamantan; por tanto, no hay información respecto a la presencia de Gamunex-C en la leche humana, el efecto sobre el infante amamantado, y los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios del amamantamiento sobre el desarrollo y la salud deben ser tomados en consideración junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Gamunex-C y cualquier efecto adverso potencial sobre el infante amamantado derivado de Gamunex-C o de la condición materna subyacente.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay influencia demostrada del fármaco sobre la capacidad para conducir u operar maquinaria.

4.8 Efectos no deseadosResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan (consulte también la sección 4.4):

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

- escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y lumbalgia moderada.
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con grupos sanguíneos A, B y AB y (raramente) anemia hemolítica que requiere transfusión.
- (raramente) una caída repentina en la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, incluso cuando el paciente ha presentado ausencia de hipersensibilidad a administraciones previas.
- (raramente) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo – frecuencia desconocida)
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, derrame, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
- Casos de meningitis aséptica reversible
- Casos de niveles aumentados de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda
- Casos de lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión (TRALI)

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada abajo se encuentra en conformidad con la clasificación de sistema de órganos (SOC y Nivel de Término Preferido) MedDRA. Las frecuencias han sido evaluadas en conformidad con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente.

Reacciones adversas en 1 ó más Sujetos asociadas a la perfusión IV de Gamunex-C en estudios clínicos

Clase de Sistema de Órganos (SOC) MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Faringitis	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sinusitis, Uretritis, infección viral del tracto respiratorio superior	Poco frecuente	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica, linfocitosis	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente	Rara
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente	Poco frecuente
	Afonía	Poco frecuente	Rara
Trastornos oculares	Fotofobia	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente	Poco frecuente
	Crisis hipertensiva, hipotensión, rubor, hiperemia	Poco frecuente	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Sibilancias, tos, congestión nasal,	Poco frecuente	Poco frecuente
	Disnea,	Poco frecuente	Rare
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia	Poco frecuente	Rara

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Clase de Sistema de Órganos (SOC) MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	Erupción, Prurito, Urticaria	Frecuente	Poco frecuente
	Exfoliación de la piel, dermatitis, dermatitis de contacto, eritema palmar	Poco frecuente	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, dolor de espalda	Frecuente	Poco frecuente
	Mialgia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor en el cuello	Poco frecuente	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hemoglobinuria	Poco frecuente	Rara
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Frecuente	Frecuente
	Enfermedad pseudogripal escalofríos, fatiga	Frecuente	Poco frecuente
	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor en el pecho, reacción en el sitio de inyección, malestar	Poco frecuente	Rara
Investigaciones	Presión sanguínea aumentada, conteo de leucocitos disminuido, hemoglobina disminuida, hemoglobina libre presente, velocidad de eritrosedimentación aumentada	Poco frecuente	Rara
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Contusión	Poco frecuente	Rara

Reacciones adversas en 2 ó más sujetos asociadas a perfusiones SC de Gamunex-C en estudios clínicos

Clase de Sistema de órganos (SOC) MedDRA	Reacción adversa (PT)	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor en el sitio de perfusión, prurito en el sitio de perfusión, eritema en el sitio de perfusión	Muy frecuente	Frecuente
	Hematoma en el sitio de perfusión, incomodidad en el sitio de perfusión	Frecuente	Frecuente
	Pirexia, hinchazón en el sitio de perfusión, fatiga	Frecuente	Poco frecuente

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en niños se espera que sean las mismas que en adultos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Para reportar cualquier efecto colateral

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuado del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas por vía de Grifols Chile, S.A. +56 223557200 direcciontecnicachile@grifols.com o www.CENIMEF.cl.

4.9 Sobredosis

Con la administración intravenosa, la sobredosis de Gamunex-C puede conducir a una sobrecarga de líquidos e hiperviscosidad. Los pacientes en riesgo de complicaciones de sobrecarga de líquidos e hiperviscosidad incluyen pacientes ancianos y aquellos con insuficiencia cardíaca renal.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Mecanismo de acción

GAMUNEX-C proporciona un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonicos y neutralizantes contra agentes bacterianos, virales, parasitarios, micoplásmicos, y sus toxinas. El mecanismo de acción en indicaciones diferentes de la terapia de reemplazo no ha sido completamente dilucidado.

5.2 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoglobulinas, humana normal, código ATC: J06BA02

Estudios clínicos conducidos con Gamunex-C en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID); administración intravenosa

En un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego y de grupo paralelo con 172 sujetos con inmunodeficiencias humorales primarias (Estudio 100175), se demostró que Gamunex-C es por lo menos tan eficaz como Gamimune N, 10% en la prevención de cualquier infección, es decir, infecciones validadas más infecciones clínicamente definidas como no validadas de cualquier sistema orgánico, durante un periodo de tratamiento de nueve meses. Veintiséis sujetos fueron excluidos del análisis por protocolo (dos por no cumplirlo y 24 por violaciones al protocolo). El evento final fue la proporción de sujetos con al menos una de las siguientes infecciones validadas: neumonía, sinusitis aguda y exacerbaciones agudas de sinusitis crónica.

Tabla 2: Resultados de eficacia, análisis por protocolo (Estudio 100175)

	Gamunex [®] -C (n=73) N° de sujetos con al menos una infección	Gamimune [®] N, 10 % (n=73) N° de sujetos con al menos una infección	Diferencia de media (intervalo de Confianza del 90%)	Valor p
Infecciones validadas	9 (12%)	17 (23%)	-0,117	0,06
Sinusitis Aguda	4 (5%)	10 (14%)	(-0,220 – 0,015)	
Exacerbación de Sinusitis crónica	5 (7%)	6 (8%)		
Neumonía	0 (0%)	2 (3%)		
Cualquier infección*	56 (77%)	57 (78%)	-0,020 (-0,135, 0,096)	0,78

*Infecciones validadas más infecciones clínicamente definidas, no validadas

El porcentaje anual de infecciones validadas (número de infecciones/año/sujeto) fue de 0,18 en el grupo tratado con Gamunex-C y de 0,43 en el grupo tratado con Gamimune N, 10% (p=0,023). Los porcentajes anuales de cualquier infección (infecciones validadas más clínicamente definidas como no validadas de cualquier sistema orgánico) fueron de 2,88 y 3,38, respectivamente (p=0,300).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Estudios clínicos conducidos con Gamunex-C en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (ITP)

Se llevó a cabo un ensayo clínico, doble ciego, aleatorio y de grupo paralelo con 97 sujetos con ITP para probar la hipótesis de que Gamunex-C era por lo menos tan efectivo como Gamimune N, 10% en aumentar los recuentos de plaquetas de menor o igual a $20 \times 10^9/L$ a más de $50 \times 10^9/L$ dentro de los 7 días posteriores al tratamiento con 2g/kg de IGIV (Estudio 100176). Veinticuatro por ciento de los sujetos eran menores de 16 años o con 16 años cumplidos.

Se demostró que Gamunex-C era por lo menos tan efectivo como Gamimune N, 10% en el tratamiento de adultos y niños con ITP aguda o crónica.

Tabla 3: Respuesta plaquetaria, análisis por protocolo (Estudio 100176)

	Número de respondedores (porcentaje de todos los sujetos)		Diferencia a respecto a la media (intervalo de confianza 90%)
	Gamunex [®] -C (n=39)	Gamimune [®] N, 10% (n=42)	
Para el día 7	35 (90%)	35 (83%)	0,075 (-0,037, 0,186)
Para el día 23	35 (90%)	36 (86%)	0,051 (-0,058, 0,160)
Sostenido por 7 días	29 (74%)	25 (60%)	0,164 (0,003, 0,330)

Se llevó a cabo un ensayo para evaluar la respuesta clínica a la perfusión rápida de Gamunex-C en pacientes con ITP. El estudio involucró a 28 sujetos con ITP crónica, en donde recibieron 1 g/kg de Gamunex-C en tres ocasiones para el tratamiento de recaídas. La velocidad de perfusión fue asignada aleatoriamente a 0,08, 0,11, ó 0,14 mL/kg/min (8, 11 ó 14 mg/kg/min). No se permitió la pre medicación con corticosteroides para aliviar la intolerabilidad relacionada con la perfusión. Se permitió el pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y analgésicos. La dosis promedio fue de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal en todas las tres velocidades de perfusión prescritas (0,08, 0,11 y 0,14 mL/kg/min.). A todos los pacientes se les administró cada una de las tres perfusiones planificadas con excepción de siete sujetos. En base a los 21 pacientes por grupo tratamiento, el poder a posteriori para detectar dos veces más eventos adversos relacionados con el fármaco entre los grupos fue del 23%. De los siete sujetos que no completaron el estudio, cinco no requirieron tratamiento adicional, uno se retiró debido a que se negó a participar sin el medicamento concomitante (prednisona) y uno experimentó un evento adverso (urticaria); sin embargo, éste se presentó en el nivel de velocidad inferior de la administración de la dosis (0,08 mL/kg/min).

Estudios clínicos conducidos con Gamunex-C en pacientes con poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 100538, estudio ICE o sobre la eficacia de la inmunoglobulina (humana) intravenosa, 10% purificada con caprilato/cromatografía en CIDP) con Gamunex-C. Este estudio incluyó dos periodos aleatorios del estudio por separado para evaluar si el Gamunex-C era más efectivo que el placebo para el tratamiento de CIDP (evaluado en el periodo de eficacia hasta por 24 semanas) y si la administración a largo plazo de Gamunex-C podría mantener el beneficio a largo plazo (evaluado en el periodo de retiro aleatorio de 24 semanas). En el periodo de eficacia, había un requisito en cuanto a rescate (cruzado) para el fármaco alterno del estudio si el sujeto no mejoraba y mantenía esta mejoría hasta el final del periodo de tratamiento de 24 semanas. Los sujetos que entraron a la fase de rescate siguieron la misma dosificación y programa como en el periodo de eficacia. Cualquier sujeto que fue rescatado (cruzado) y no mejoró ni mantuvo esta mejoría fue retirado del estudio.

Los sujetos que completaron el tratamiento de 24 semanas en el periodo de eficacia o en la fase de rescate y que respondieron a la terapia fueron elegibles para ingresar a un periodo de retiro aleatorio y doble

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

ciego. Los sujetos elegibles fueron reasignados aleatoriamente al Gamunex-C o a placebo. Cualquier sujeto que recaía era retirado del estudio.

El periodo de eficacia y el tratamiento de rescate comenzaron con una dosis de carga de 2 g/kg de peso corporal de Gamunex-C o volumen igual de placebo administrado durante 2-4 días consecutivos. Todas las demás perfusiones (incluyendo la primera perfusión del periodo de retiro aleatorio) fueron administradas como dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal (o volumen equivalente de placebo) cada tres semanas.

Las tasas de los respondedores de los grupos de tratamiento con Gamunex-C y placebo fueron medidas mediante el resultado de INCAT. La escala INCAT (causa y tratamiento de las neuropatías inflamatorias) se usa para evaluar la discapacidad funcional tanto de las extremidades superiores como de las inferiores en la Polineuropatía desmielinizante. La escala INCAT tiene componentes de las extremidades superiores e inferiores [máximo de 5 puntos para las extremidades superiores (discapacidad en brazos) y máximo de 5 puntos para las inferiores (discapacidad en piernas)] que suman hasta un máximo de 10 puntos (0 es normal y 10 es severamente discapacitado).

Al inicio de la parte de eficacia del estudio, los resultados de INCAT fueron los siguientes: La media de las extremidades superiores fue de $2,2 \pm 1,0$, y la mediana fue de 2,0 con un rango de 0 a 5; la media de las extremidades inferiores fue de $1,9 \pm 0,9$, y la mediana fue de 2,0 con un rango de 1 a 5; la media del resultado general total fue de $4,2 \pm 1,4$, y la mediana fue de 4,0 con un rango de 2 a 9. El término "respondedor" fue definido como un sujeto con al menos 1 punto de mejoría a partir del inicio en el resultado ajustado de INCAT que se mantuvo hasta 24 semanas. De manera significativa, más sujetos con CIDP respondieron a Gamunex-C: 28 de 59 sujetos (47,5%) respondieron a Gamunex-C en comparación con los 13 de 58 sujetos (22,4%) a los que se les administró placebo (25% de diferencia; [95% CI: 7%-43%]; **p=0,006**). El estudio incluyó tanto a sujetos sin experiencia con IGIV como a sujetos con experiencia previa con IGIV. El resultado fue influenciado por el grupo de sujetos que experimentó una terapia previa con IGIV, como se muestra por la tabla de resultados abajo.

Se evaluó el tiempo hasta la recaída para el subconjunto de 57 sujetos que respondieron previamente al Gamunex-C: 31 fueron reasignados aleatoriamente para seguir recibiendo Gamunex-C y 26 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo en el periodo de retiro aleatorio. Los sujetos que siguieron recibiendo Gamunex-C experimentaron un tiempo hasta la recaída significativamente más largo versus los sujetos tratados con placebo (**p=0,011**). La probabilidad de recaída fue del 13% con Gamunex-C versus 45% con placebo [razón de peligro, 0,19 (95% del intervalo de confianza, 0,05, 0,70)].

Tabla 4: Desenlaces en la población por intención de tratar, periodo de eficacia

Periodo de eficacia	Gamunex [®] -C		Placebo		Valor p*
	Respondedor	No Respondedor	Respondedor	No respondedor	
Todos los sujetos	28/59 (47,5%)	31/59 (52,5%)	13/58 (22,4%)	45/58 (77,6%)	0,006
Sujetos sin experiencia con IGIV	17/39 (43,6%)	22/39 (56,4%)	13/46 (28,3%)	33/46 (71,7%)	0,174
Sujetos con experiencia con IGIV	11/20 (55,0%)	9/20 (45,0%)	0/12 (0%)	12/12 (100%)	0,002

* Valor p en base al método exacto de Fisher

La siguiente tabla muestra los resultados de la fase de rescate (los cuales son datos de apoyo):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

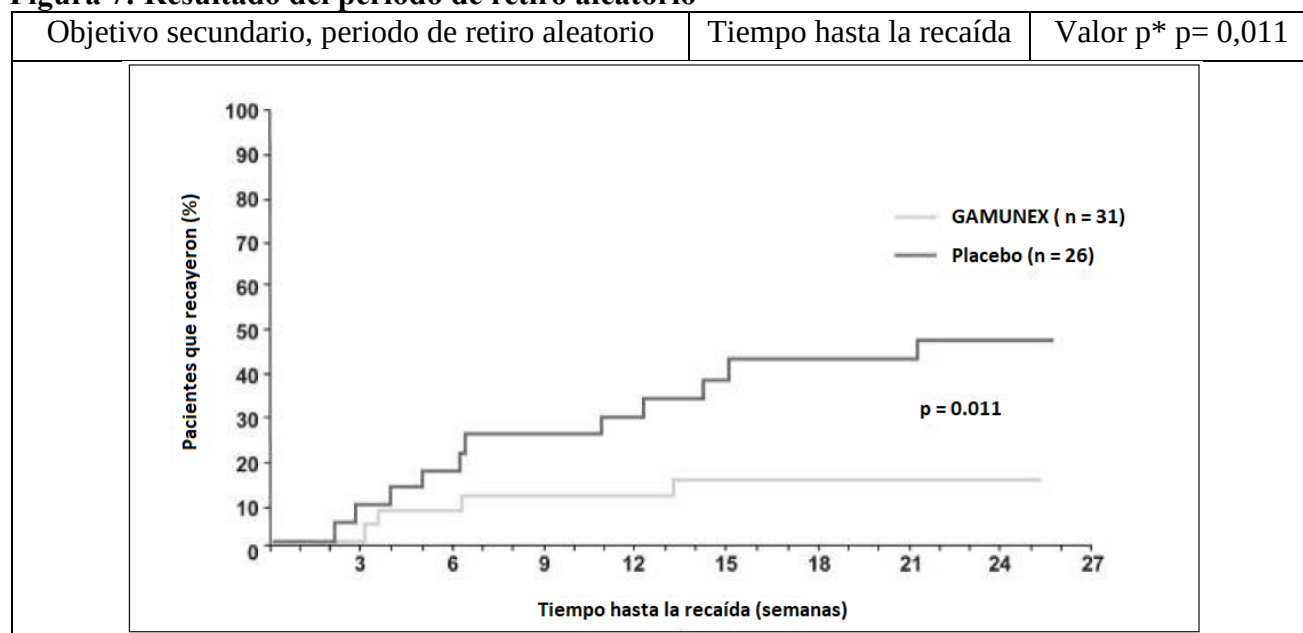
Tabla 5: Desenlaces en la fase de rescate

Fase de rescate	Gamunex [®] -C		Placebo		Valor p*
	Éxito	Fracaso	Éxito	Fracaso	
Todos los sujetos	25/45 (55,6%)	20/45 (44,4%)	6/23 (26,1%)	17/23 (73,9%)	0,038
Sujetos sin experiencia con IGIV	19/33 (57,6%)	14/33 (42,4%)	6/18 (33,3%)	12/18 (66,7%)	0,144
Sujetos con experiencia con IGIV	6/12 (50%)	6/12 (50%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0,102

* Valor de p en base al método exacto de Fisher

Las siguientes curvas de Kaplan-Meier muestran los resultados del periodo de retiro aleatorio:

Figura 7: Resultado del periodo de retiro aleatorio



* Valor p basado en la prueba de rango logarítmico

Estudios clínicos conducidos con Gamunex-C en pacientes con exacerbaciones de miastenia gravis

El estudio por Zinman y col. (2007) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 51 pacientes, para evaluar Gamunex-C 2 g/kg administrado durante el curso de 2 días en exacerbaciones de miastenia gravis (MG). El objetivo primario de eficacia fue el cambio desde el momento de partida en el puntaje Cuantitativo de Miastenia Gravis (QMG) en el día 14. En el día 14, el cambio promedio en el puntaje QMG fue de -2,54 ($p = 0,047$). Un efecto clínicamente relevante sobre las exacerbaciones de MG sólo fue observado en el subgrupo exploratorio de pacientes con MG moderada a severa al momento de partida (puntaje QMG $> 10,5$), con un cambio promedio de -3,39 ($p = 0,010$).

Sustentación adicional proviene de un estudio clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, que también investigó la eficacia y seguridad de Gamunex-C en el tratamiento de exacerbaciones de miastenia gravis. Un total de 49 pacientes fueron enrolados en el estudio clínico para recibir una dosis total única de 2 g/kg de Gamunex-C a lo largo de 2 días consecutivos (dosis de 1 g/kg por día). No participó ningún paciente positivo a anticuerpos MuSK.

El objetivo primario de eficacia fue el cambio en el puntaje QMG desde el momento de partida (día 0) hasta el día 14. Los cambios promedio en el puntaje QMG fueron de -6,4 para la Población Evaluable y de -6,7 para la Población de Seguridad. El análisis de los resultados de los objetivos de eficacia secundarios y exploratorios (evaluados mediante los puntajes QMG, MG-ADL, y MG Compuesto)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

sustentaron los hallazgos sobre el objetivo primario.

5.3 Propiedades farmacocinéticasIntravenosaAbsorción

La inmunoglobulina humana normal se encuentra inmediata y completamente biodisponible en la circulación de quien la recibe después de administración intravenosa.

Distribución

Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular, tras aproximadamente 3-5 días se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra- y extravascular.

Eliminación

La inmunoglobulina humana normal tiene una vida media de cerca de 35 días según determinada en pacientes con síndrome de deficiencia primaria de anticuerpos y por tanto excede aquella de 21 días descrita en la literatura en sujetos sanos. Esta vida media puede variar de un paciente al otro, en particular en inmunodeficiencia primaria.

La IgG y los complejos de IgG se degradan en células del sistema fagocitario mononuclear.

Profilaxis pre-/postexposición al sarampión

No se han realizado estudios clínicos en pacientes susceptibles sobre *profilaxis pre-/postexposición al sarampión*.

Gamunex-C cumple con el umbral mínimo de especificación de potencia de anticuerpos contra el sarampión de 0,36 veces el estándar del Centro Para la Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER). La dosificación se basa en cálculos farmacocinéticos que toman en consideración el peso corporal, volumen sanguíneo y vida media de las inmunoglobulinas.

Estos cálculos predicen un:

- Título sérico a los 13,5 días = 270 mUI/mL (dosis: 0,4 g/kg). Esto proporciona un margen de seguridad de más del doble de aquél del título protector de la OMS de 120 mUI/mL
- Título sérico a los 22 días ($t_{1/2}$) = 180 mUI/mL (dosis: 0,4 g/kg)
- Título sérico a los 22 días ($t_{1/2}$) = 238,5 mUI/mL (dosis: 0,53 g/kg – profilaxis pre-exposición)

Subcutánea

En un estudio cruzado, de secuencia única, abierto, se evaluaron la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de Gamunex-C administrado por vía SC en sujetos con PID. Un total de 32 y 26 sujetos recibieron Gamunex-C por vía IV o SC para el estudio PK, respectivamente. Los sujetos recibieron Gamunex-C 200-600 mg/kg IV cada 3-4 semanas por al menos 3 meses, en cuyo momento entraron a la fase IV del estudio. Los sujetos fueron cruzados a perfusiones SC semanales. La dosis SC semanal fue determinada multiplicando la dosis IV total por 1,37 y dividiendo la nueva dosis total resultante entre 3 ó 4 dependiendo del intervalo IV previo. El parámetro objetivo PK (ABC de IgG total en plasma) después de la administración IV y SC se resume abajo en la Tabla 6. El límite inferior del intervalo de confianza de 90% para la proporción de medias geométricas de las ABCs (SC vs. IV) fue de 0,861, por tanto, cumple con el margen de no inferioridad preespecificado entre los dos modos de administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Tabla 6: Resumen del objetivo PK de ABC

Vía de administración	Estadística	$ABC_{0-\tau, IV}$ (mg*h/mL)	$ABC_{0-\tau, SC}$ (mg*h/mL)	$ABC_{0-\tau, SC}^1$ ajust. (mg*h/mL)
IV (n = 32)	Promedio	7640	NA	NA
	%CV	15,9		
	Rango	5616-10400		
SC (n = 26)	Promedio	NA	1947	6858
	%CV		20,4	18,1
	Rango		1300-2758	5169-10364

CV, coeficiente de variación; NA, no aplicable

¹ $ABC_{0-\tau, SC}$ ajust.: área bajo la curva concentración vs. tiempo, en estado de equilibrio, ajustada, después de administración SC, con base en el esquema de dosificación IV, calculada como $ABC_{0-\tau, SC}$ multiplicada por 3 ó 4 para sujetos bajo esquemas de dosificación IV cada 3 semanas o cada 4 semanas, respectivamente.

La concentración valle promedio (C_{valle} promedio) de IgG total en plasma después de la administración IV y SC se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Concentración plasmática valle promedio de IgG total (mg/mL) en plasma

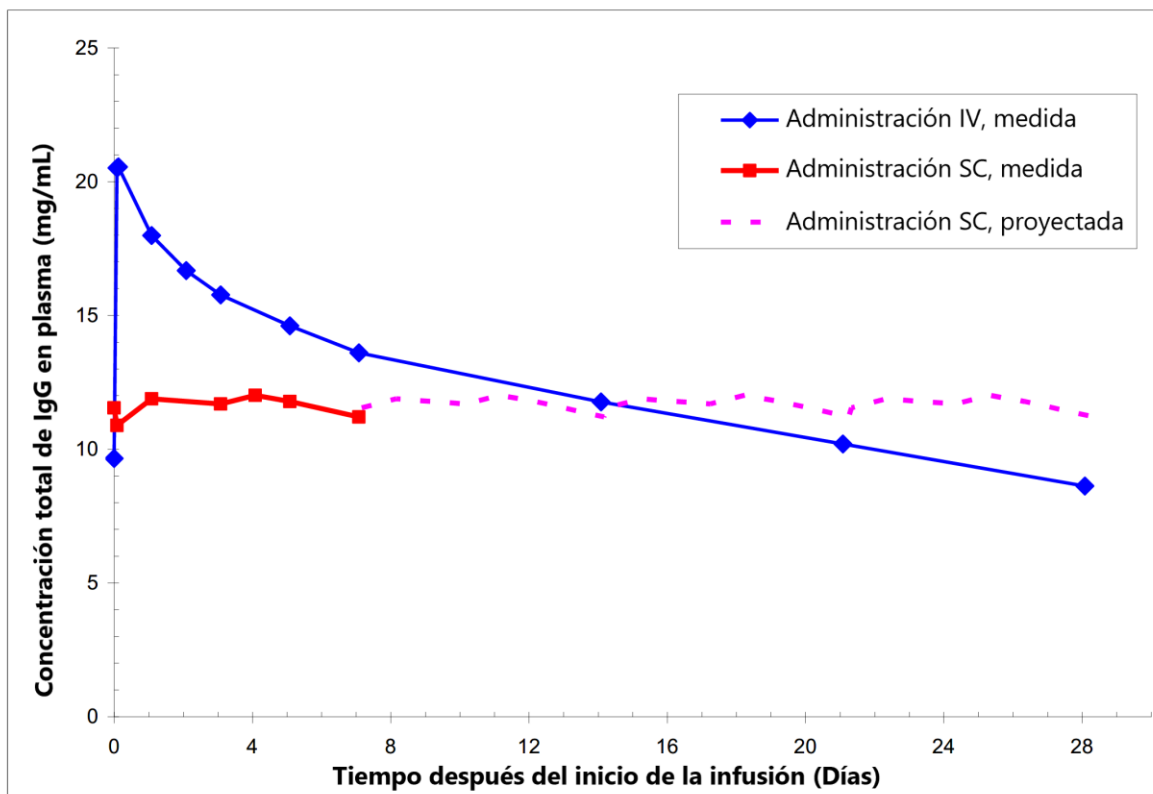
	IV C_{valle} Promedio	SC C_{valle} Promedio
n	32	28
Promedio (mg/mL)	9,58	11,4
%CV	22,3	20,4
Rango	6,66-14,0	8,10-16,2

En contraste con los niveles plasmáticos de IgG total observados con el tratamiento mensual con Gamunex-C IV (picos rápidos seguidos de una caída lenta), los niveles plasmáticos de IgG en sujetos que reciben terapia semanal con Gamunex-C SC fueron relativamente estables (Figura 8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Figura 8: Curvas promedio concentración vs. tiempo de IgG plasmática total en estado de equilibrio después de administración IV o administración SC semanal



5.4 Información preclínica sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Debido a que la administración de inmunoglobulinas en estudios en animales puede conducir a la formación de anticuerpos, la información preclínica sobre seguridad es limitada. En los estudios agudos y subagudos que fueron ejecutados en animales, Gamunex-C no presentó riesgos especiales para los humanos.

6 CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

Gamunex-C no es compatible con solución salina. Si se requiere dilución se puede usar dextrosa 5% en agua (D5/W). No ha sido evaluada la compatibilidad de Gamunex-C con otras drogas.

6.3 Período de validez

36 meses

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento**

- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Gamunex-C puede ser almacenado durante 36 meses entre 2 a 8 °C, y el producto puede ser almacenado a temperaturas que no excedan los 25 °C hasta por 6 meses, en cualquier momento durante 36 meses de vida útil, después de los cuales el producto debe utilizarse o desecharse de inmediato.
- No congelar. No se debe usar el producto congelado.
- No usar después de la fecha de caducidad.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Gamunex-C se provee en viales de seguridad evidente (banda que se encoge) para un solo uso que contiene la cantidad etiquetada de IgG funcionalmente activo. Las etiquetas de los tres viales más grandes incluyen colgadores integrados. Gamunex-C no es hecho con látex de hule natural. Gamunex-C se provee en los siguientes tamaños:

Tamaño	Gramos de proteína
10 mL	1
25 mL	2,5
50 mL	5
100 mL	10
200 mL	20

6.6 Precauciones especiales para desecharlo y otras manipulaciones

Debe disponerse de cualquier producto no utilizado o material de desecho en conformidad con los requerimientos locales.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Grifols Therapeutics LLC

Research Triangle Park, NC 27709 USA

8 NÚMERO DE REGISTRO IMPORTADOR

Registro Sanitario ISP N° B-2193

9 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

m/2025

Fabricado y bajo licencia de:

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario

Importado por:

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario

Distribuido por:

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Acondicionado por:

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario

Mayor información en www.ispch.cl