

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Plangamma 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%

Nivel mínimo de IgG anti-sarampión es de 9 UI/ml.

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

Producido a partir de plasma humano procedente de donantes.

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.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.

- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, que no responden al tratamiento antimicrobiano y que **han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)*** o un nivel sérico de <4 g/l.

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Profilaxis pre-/pos-exposición al sarampión en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) susceptibles, en los cuales la inmunización activa está contraindicada o no es recomendable.

También se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de inmunoglobulina humana intravenosa en la profilaxis pre-/pos-exposición al sarampión y en la inmunización activa.

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 (junto con ácido acetilsalicílico; ver 4.2).
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal (IgIV) debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos del sistema inmunológico.

Posología

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

Puede ser necesario individualizar la dosificación para cada paciente, dependiendo de su respuesta clínica. La dosis en base al peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso.

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-perfusión (medido antes de la siguiente perfusión) de por lo menos 6 g/l o que esté dentro de los valores normales de referencia de la edad de población. Se requieren de 3 a 6 meses desde el inicio del tratamiento para establecer el estado estacionario de IgG. 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 3 o 4 semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel pre-perfusión de IgG de 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-perfusión de IgG se deben medir y valorar junto con la incidencia de la infección. Para reducir el nivel de infecciones bacterianas, puede ser necesario incrementar la dosis a fin de alcanzar los niveles pre-perfusión superiores.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencias secundarias (tal y como se definen en 4.1)

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

Los niveles pre-perfusión de IgG deben medirse y valorarse junto con la incidencia de la infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para alcanzar la protección óptima frente a las infecciones, puede ser necesario un aumento en pacientes con infección persistente; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente esté libre de infección.

Profilaxis pre-/pos-exposición al sarampión

Profilaxis pos-exposición

Si un paciente susceptible ha estado expuesto al sarampión, una dosis de 0,4 g/kg administrada lo antes posible y dentro de los 6 días siguientes a la exposición debería proporcionar unos niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mUI/ml durante al menos 2 semanas. Se deberán revisar y documentar los niveles séricos a las 2 semanas. Puede ser necesaria una dosis adicional de 0,4 g/kg después de 2 semanas para mantener los niveles séricos > 240 mUI/ml.

Si un paciente con IDP/IDS ha estado expuesto al sarampión y regularmente recibe perfusiones de IgIV, se debe considerar la administración de una dosis extra de IgIV lo antes posible y dentro de los 6 días siguientes a la exposición. Una dosis de 0,4 g/kg debería proporcionar unos niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mUI/ml durante al menos 2 semanas.

Profilaxis pre-exposición

Si un paciente con IDP/IDS tiene riesgo de una futura exposición al sarampión y recibe una dosis de mantenimiento de IgIV inferior a 0,53 g/kg cada 3-4 semanas, esta dosis se debe incrementar una vez hasta 0,53 g/kg. Esto debería proporcionar unos niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mUI/ml durante al menos 22 días después de la perfusión.

Inmunomodulación en:

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 3 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 (posibilidad de repetir la dosis en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse 2,0 g/kg en dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Dosis inicial: 2 g/kg en varias dosis durante 2-5 días consecutivos.

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

El efecto del tratamiento debe valorarse después de cada ciclo; si no se ve ningún efecto en el tratamiento tras 6 meses, el tratamiento debe suspenderse.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo estará sujeto al criterio del médico en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos se podrán adaptar de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días consecutivos.

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

El efecto del tratamiento debe valorarse después de cada ciclo; si no se ve ningún efecto en el tratamiento tras 6 meses, el tratamiento debe suspenderse.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo estará sujeto al criterio del médico en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos se podrán adaptar de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

La posología recomendada se detalla en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las perfusiones
Tratamiento de reposición		
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 (tal y como se definen en 4.1)	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas
Profilaxis pre-/pos-exposición al sarampión:		
Profilaxis pos-exposición en pacientes susceptibles	0,4 g/kg	Lo antes posible y dentro de los 6 días siguientes, pudiéndose repetir una vez después de 2 semanas para mantener los niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mUI/ml
Profilaxis pos-exposición en pacientes con IDP/IDS	0,4 g/kg	Además de la terapia de mantenimiento, administrada como una dosis extra dentro de los 6 días siguientes a la exposición
Profilaxis pre-exposición en pacientes con IDP/IDS	0,53 g/kg	Si un paciente recibe una dosis de mantenimiento inferior a 0,53 g/kg cada 3-4 semanas, esta dosis se debe incrementar una vez hasta al menos 0,53 g/kg
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	2 g/kg	en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	en varias dosis durante 2-5 días cada 3 semanas en dosis repartidas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2g/kg	en varias dosis durante 2-5 días consecutivos cada 2-4 semanas cada 4-8 semanas en varias dosis durante 2-5 días

Población pediátrica

Plangamma 100 mg/ml está contraindicado en niños de 0 a 2 años (ver sección 4.3).

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

Insuficiencia hepática

No hay evidencia de que se requiera un ajuste en la dosis.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis a menos que se justifique clínicamente, ver sección 4.4.

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis a menos que se justifique clínicamente, ver sección 4.4.

Forma de administración

Por vía intravenosa.

Plangamma 100 mg/ml debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Ver sección 4.4. En caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se suspenderá la administración. Si se tolera bien, 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 (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 6.1).

Intolerancia hereditaria 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.

Pacientes con deficiencia IgA selectiva que han desarrollado anticuerpos contra la IgA, dado que administrar un producto que contiene IgA puede producir anafilaxia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sorbitol

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Los bebés y los niños (menores de 2 años) podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna alternativa disponible.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de la IHF.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, se dejará constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado.

Precauciones de uso

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

- los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, administrando 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 ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión en un centro sanitario controlado con el fin de detectar posibles reacciones adversas y para garantizar que el tratamiento de emergencia se pueda administrar inmediatamente en caso de que surjan problemas. Se debe observar al resto de pacientes al menos durante 20 minutos después de la administración.

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 (ver 4.5).

En caso de que se produzcan reacciones adversas, se reducirá la velocidad de perfusión o se suspenderá la perfusión.

El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Reacción relacionada con la perfusión

Determinadas reacciones adversas (tales como cefalea, rubefacción, escalofríos, mialgia, dificultad respiratoria, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) 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 pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos raros, al cambiar de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior
- en pacientes con una infección activa o con inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

La anafilaxia se puede desarrollar en pacientes

- con IgA indetectable que tienen anticuerpos anti-IgA
- que han tolerado un tratamiento previo con una inmunoglobulina humana normal.

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

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.

Deben valorarse los parámetros renales antes de la administración de IgIV, especialmente en pacientes con un posible riesgo elevado de sufrir un fallo renal agudo, y también en los intervalos apropiados. En pacientes con riesgo de sufrir un fallo renal agudo, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable. 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. Plangamma no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado un SMA asociada al tratamiento con IgIV. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR) 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).

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se les deberán realizar un examen neurológico riguroso, incluyendo estudios LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas.

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 (GR) con inmunoglobulinas, 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 GR. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis. (Ver sección 4.8)

Neutropenia/Leucopenia

Se han notificado casos de disminución en el conteo de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunos de ellos graves, después del tratamiento con IgIV. Generalmente, esto ocurre a las horas o días tras la administración de IgIV y se resuelve espontáneamente a los 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés)

Se han recibido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI)] en pacientes que han recibido IgIV. TRALI se caracteriza por una hipoxia grave, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI generalmente se desarrollan durante 6 horas después de la transfusión, normalmente a las 1-2 horas. Por lo tanto, se debe monitorizar a los receptores de IgIV y la administración de IgIV deberá suspenderse inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una condición potencialmente mortal que requiere un tratamiento en unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración 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 virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (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 Plangamma 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.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 7,35 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,37% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Estudio de seguridad posautorización

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

Población pediátrica

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

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.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

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. Se ha demostrado que los productos con IgIV atraviesan la placenta de manera más intensa durante el tercer trimestre.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en madres en periodo de lactancia en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, solo se debe administrar con precaución en madres en periodo de lactancia. Las inmunoglobulinas se excretan con la leche materna. No se esperan efectos negativos en los recién nacidos/niños lactantes.

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 Plangamma. 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

Las reacciones adversas debidas a la inmunoglobulina humana normal (en orden decreciente de frecuencia) incluyen (ver también Sección 4.4):

- escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la parte baja de la espalda
- reacción hemolítica reversible; especialmente en aquellos pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB y (raramente) en anemia hemolítica que requiera transfusión
- (raramente) una disminución repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando los pacientes no mostraron hipersensibilidad en anteriores administraciones
- (raramente) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida)
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de incremento en los niveles de creatinina sérica y/o aparición de insuficiencia renal aguda
- casos de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés)

En cuanto a la información sobre 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 MedDRA de órganos y sistemas (SOC y nivel de término preferente).

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.

Fuente de la base de datos sobre seguridad en estudios clínicos y estudios de seguridad posautorización en un total de 160 pacientes tratados con inmunoglobulina humana normal endovenosa 100 mg/ml (con un total de 915 perfusiones)

Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Infección del tracto urinario	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Gripe	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Bicitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Leucopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Inquietud	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Radiculopatía	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Cefalea	Muy	Muy

Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
		frecuentes	frecuentes
	Temblor	Frecuentes	Poco frecuentes
	Mareo	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Maculopatía	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Visión borrosa	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Conjuntivitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Fotofobia	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor de oídos	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Frecuentes	Frecuentes
	Cianosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Trombosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Linfoedema	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Hipertensión	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipertensión diastólica	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipertensión sistólica	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión	Frecuentes	Frecuentes
	Hematoma	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Rubefacción	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Epistaxis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor sinusal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Congestión nasal	Poco	Poco

Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
		frecuentes	frecuentes
	Sibilancia	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hematemesis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Vómitos	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes	Poco frecuentes
	Molestia abdominal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Distensión abdominal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Flatulencia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Púrpura	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Prurito	Frecuentes	Poco frecuentes
	Erupción	Frecuentes	Poco frecuentes
	Eritema	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Eritema palmar	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Acné	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Alopecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Mialgia	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes	Frecuentes

Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
	Cervicalgia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Molestia musculoesquelética	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Molestias en miembros	Frecuentes	Poco frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes	Poco frecuentes
	Tirantez muscular	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad de tipo gripal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dolor torácico	Frecuentes	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema periférico	Frecuentes	Poco frecuentes
	Escalofrío	Frecuentes	Frecuentes
	Rigor	Muy frecuentes	Frecuentes
	Malestar general	Frecuentes	Poco frecuentes
	Sensación de frío	Frecuentes	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Poco frecuentes
	Deterioro general del estado físico	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor	Frecuentes	Poco frecuentes
	Sensación de inquietud	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar de perfusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	Eritema en la zona de perfusión	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de perfusión	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones	Hemoglobina disminuida	Poco	Poco

Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
complementarias		frecuentes	frecuentes
	Temperatura corporal elevada	Frecuentes	Frecuentes
	Frecuencia cardíaca aumentada	Frecuentes	Poco frecuentes
	Presión arterial aumentada	Frecuentes	Poco frecuentes
	Presión arterial sistólica aumentada	Frecuentes	Poco frecuentes
	Frecuencia cardíaca disminuida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Presión arterial diastólica disminuida	Frecuentes	Poco frecuentes
	Presión arterial sistólica disminuida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Recuento elevado de reticulocitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	Reacción asociada a una perfusión	Poco frecuentes	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 13 niños (entre 3 y 16 años) incluidos en el estudio de púrpura trombocitopénica inmune (TIP). Se observó que la proporción de cefalea, escalofríos, pirexia, náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardias y dolor de espalda era mayor en niños que en adultos. Se informó de cianosis en un niño, pero no se observó en adultos. La evaluación de las constantes vitales en los estudios clínicos realizados en la población pediátrica no mostró ningún patrón de cambios clínicamente relevante.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo niños, pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia cardíaca o renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No hay datos en cuanto a la sobredosis con Plangamma 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 Plangamma, 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 en niños de entre 3 y 16 años).

En un estudio de seguridad posautorización que incluyó 66 pacientes, Plangamma 100 mg/ml mostró una proporción mayor (18,46%, n=24/130) de perfusiones con efectos adversos potencialmente relacionados que Plangamma 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). Sin embargo, un sujeto tratado con Plangamma 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

Absorción

Inmediatamente después de su administración intravenosa, la inmunoglobulina está completamente biodisponible en la circulación del paciente.

Distribución

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.

Eliminación

Plangamma 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.

Profilaxis pre-/pos-exposición al sarampión (ver referencias)

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes susceptibles para la *profilaxis pre-/pos-exposición al sarampión*.

Plangamma 100 mg/ml cumple con el límite mínimo de la especificación de potencia para los anticuerpos contra el sarampión de 0,36 x el estándar del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La dosificación está basada en cálculos farmacocinéticos que tienen en cuenta el peso corporal, el volumen sanguíneo y la 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 respecto al título protector de la OMS que es 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)

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 Plangamma 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 Plangamma.

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, ni con otros productos IgIV.

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 (no superior a 30 °C) 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

78159

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2013

Fecha de la última renovación: Noviembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>