

0090/CNFV/DFV/DNFD

31 de octubre de 2018

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: *Lisbeth Tristán de Brea*
MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD

INFORMACIÓN ACTUALIZADA DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO SANDOGLOBULINA

LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, INFORMA ACTUALIZACIÓN DEL PROSPECTO DE SANDOGLOBULINA:

El 5 de octubre de 2018, la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, recibió nota del Laboratorio CSL Behring (fecha 28 de septiembre de 2018) para informar actualización del prospecto del producto Sandoglobulina 6 g/vial Polvo Liofilizado para Solución, Infusión IV (RS: 32526) con las últimas actualizaciones de seguridad aprobadas por las autoridades sanitarias de Suiza (país de fabricación).

El 5 de octubre del año en curso, el Laboratorio CSL Behring presentó a esta Dirección, un inserto con las actualizaciones respectivas para su evaluación. Las actualizaciones importantes de la información de seguridad incluidas en el inserto más reciente de Sandoglobulina, se describen en el cuadro N°1.

Cuadro N°1: Información complementaria en el nuevo inserto del Producto Sandoglobulina:

Sección del inserto	Información que ha sido agregada al inserto
Indicaciones	<p>Sandoglobulina está indicada en la terapia de restitución para deficiencias de subclases de IgG.</p> <p>Las dosis y los regímenes posológicos que se utilizan dependen de la indicación (sustitución o inmunomodulación), el estado inmunitario del paciente, la gravedad de la enfermedad y la tolerancia individual.</p> <p><u>Terapia de restitución para síndromes de inmunodeficiencia primaria</u> La dosis inicial recomendada es de 0.4–0.8 g/Kg de peso corporal (más habitualmente 0.4 g/Kg de peso corporal), seguida de al menos 0.2 g/Kg de peso corporal cada 3-4 semanas.</p> <p>Las dosis e intervalos posológicos deben ajustarse para mantener una concentración plasmática mínima de IgG de al menos 5-6 g/L. Se requiere entre tres a seis meses tras el inicio de tratamiento para alcanzar la concentración mínima. La dosis mensual requerida para mantener una concentración mínima de 5–6 g/L es de aproximadamente 0.2-0.8 g/Kg de peso corporal. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, el inserto posológico varía entre 3 a 4 semanas. Deben supervisarse la concentración plasmática de IgG para determinar la dosis y el intervalo posológico necesario.</p>
Dosificación y administración	<p><u>Trasplante alogénico de médula ósea</u> El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede emplearse como parte del régimen de acondicionamiento y tras un trasplante. La dosis debe adaptarse individualmente para el tratamiento de infecciones y para la profilaxis de la reacción del anfitrión contra el trasplante (rechazo de trasplante). La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/Kg de peso corporal/semana comenzando siete días antes del trasplante y manteniéndola en intervalos de semanas durante un máximo de 3 meses tras el trasplante y en intervalos mensuales durante los 9 meses siguientes.</p> <p>En caso de ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda un régimen posológico de 0.5 g/Kg de peso corporal/mes hasta que la concentración de anticuerpos regrese a la normalidad.</p> <p><u>Síndrome de Guillian-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica</u> 0.4 g/Kg de peso corporal cada día durante 5 días consecutivos. Pacientes que respondan inicialmente, manteniendo la mejora o durante una semana pero que después recidiven, podrán beneficiarse de un segundo ciclo de terapia con Sandoglobulina.</p>
Advertencias y Precauciones de uso	<p>Los pacientes con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia grave que no hayan recibido nunca terapia de restitución de inmunoglobulina, así como aquellos que hayan recibido el último tratamiento de restitución de inmunoglobulina hace más de 8 semanas, pueden correr un riesgo de experimentar reacciones anafilactoides que ocasionalmente</p>

	<p>podrían dar lugar a un shock al recibir inmunoglobulina intravenosa (IVIG) mediante una infusión rápida. Por ello, en estos pacientes debe evitarse realizar una infusión rápida, debe monitorearse de forma continua las constantes vitales y debe supervisarse estrechamente al paciente durante toda la infusión. Debe disponerse de adrenalina y un preparado de corticosteroides para el tratamiento de cualquier posible reacción anafilactoide que pueda producirse.</p> <p>Las reacciones adversas graves tienen lugar poco después del inicio de la infusión o, a menudo, durante los siguientes 30-60 minutos.</p> <p>Se agrega una nueva recomendación para evitar las potenciales de complicaciones: En los pacientes con diabetes mellitus latente (que puede asociarse con glucosuria transitoria), con diabetes mellitus manifiesta o que sigan una dieta baja en azúcar, debe tenerse en cuenta el contenido de glucosa (esto solamente es relevante si se utiliza glucosa al 5% como disolvente).</p> <p><u>Hipersensibilidad</u> La inmunoglobulina intravenosa no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA cuando la deficiencia de IgA sea la única anomalía de interés.</p> <p><u>Tromboembolia</u> En paciente con riesgo de reacciones adversas de tipo tromboembólico, los productos de IVIG deben administrarse con la velocidad de infusión y la dosis más baja que puedan utilizarse.</p> <p><u>Insuficiencia renal aguda</u> Tal como sucede con otros preparados a base de IVIG, se han observado casos raros de aumento de la concentración de creatinina tras la administración de Sandoglobulina, y en algunos pacientes puede producirse una insuficiencia renal aguda. La mayoría de los pacientes presentaba múltiples factores de riesgo y recibían IVIG por primera vez. Además, más del 50% de los pacientes que desarrollaron una insuficiencia renal recibieron >0.4g IVIG/Kg de peso corporal por día.</p> <p>Si bien en la mayoría de los casos el aumento de creatinina fue leve, transitorio (5-12 días) y se observó 2°-5° días después de la infusión, en algunos casos puede que sea necesario tratamiento complementario.</p> <p><u>Síndrome de meningitis aséptica (SMA)</u> Se han observado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IVIG. El abandono del tratamiento con IVIG ha tenido como resultado una remisión del SMA al cabo de varios días y sin secuelas. El síndrome generalmente comienza a manifestarse entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IVIG. Los estudios del fluido cerebroespinal son por lo general positivos, con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y concentración de proteínas elevada hasta varios cientos de mg/dL. El SMA se produce más frecuentemente ante la administración de una dosis alta (2g/Kg) del tratamiento con IVIG.</p> <p><u>Anemia hemolítica</u> Los productos de IVIG pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el revestimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que a su vez causa una reacción positiva de antiglobulina directa (prueba de Coombs), y, en casos raros, hemólisis. La anemia hemolítica puede manifestarse tras un tratamiento con IVIG debido a la potenciación del secuestro de glóbulos rojos. Los pacientes que reciban IVIG deben supervisarse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.</p> <p><u>Agentes transmisibles</u> No obstante, se toman las siguientes medidas para reducir el riesgo de transmisión de materiales infecciosos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección de donantes de acuerdo con unos criterios estrictos • Análisis de las donaciones individuales en busca de HBsAg y anticuerpos contra el VIH y el VHC • Análisis de la mezcla de plasma en busca de material genómico del VHC, HBsAg y anticuerpos contra el VIH • Adición de procedimientos de inactivación/eliminación al proceso de producción y validación con virus modelo. Este procedimiento se considera eficaz contra el VIH, VHC, VHA, parvovirus B19 y VHB.
Efectos no deseables	<p>Los pacientes que no han recibido previamente IgG suelen experimentar acontecimientos adversos, de naturaleza menor, con mayor frecuencia que aquellos adecuadamente mantenidos con un tratamiento regular.</p> <p>Si se respetan las contraindicaciones, las precauciones de uso y las recomendaciones posológicas y de administración, las reacciones adversas graves a Sandoglobulina son muy raras.</p> <p>En algunos pacientes se han observado reacciones cutáneas transitorias, incluido el eccema,</p>

	<p>varios días después de la administración de Sandoglobulina. La hipotensión grave, el colapso circulatorio, y la pérdida de la conciencia son acontecimientos que se observan de forma muy rara. En casos que produzcan estas reacciones, debe detenerse la infusión hasta que desaparezcan los síntomas y puede estar indicado un tratamiento con adrenalina, corticoesteroides, un antihistamínico y fluido i.v.</p> <p>Tal como sucede con otros preparados de IVIG, se han observado casos de disfunción renal transitoria, hemólisis y meningitis aséptica reversible en algunos pacientes. Se han observado reacciones hemolíticas reversibles en determinados pacientes, especialmente aquellos con los grupos sanguíneos A, B, AB. Puede desarrollarse una anemia hemolítica que requiera una transfusión tras una dosis elevada de tratamiento con IVIG.</p>
Forma de administración	<p>Se suministra en forma liofilizada y debe reconstituirse antes de su uso. La concentración y, por consiguiente, el volumen de la solución de Sandoglobulina que se administra, así como la naturaleza del disolvente, debe ajustarse caso por caso de acuerdo con los requisitos de fluidos, electrolitos y calorías del paciente. Los pacientes que reciban Sandoglobulina deben presentar un estado de hidratación normal.</p> <p>La reconstitución y la administración deberán realizarse empleando el material suministrado en el paquete original, que está diseñado para un solo uso. En caso que el disolvente requerido no se suministre con el volumen requerido en el paquete, deberá medirse la cantidad requerida de disolvente con una jeringa (no incluida) e inyectarse en el frasco liofilizado, evitando que se forme espuma. La solución reconstituida no debe congelarse y descongelarse de nuevo, sino que se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. La persona que prepare el producto debe asegurarse de usar el equipo de transferencia adjunto, que incluye un filtro integrado. No debe reutilizarse los frascos de producto que se hayan usado parcialmente.</p>
Interacciones	<p>Sandoglobulina no debe mezclarse con ningún otro medicamento y debe administrarse siempre mediante una línea de infusión por separado.</p> <p>En el caso de los niños que reciban dosis de 0.4-1.0 g de peso corporal de IVIG para la repetición del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria o para otros trastornos, la vacuna del sarampión debe retrasarse al menos 8 meses.</p>

Situación en Panamá:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha elaborado 2 notas de seguridad de medicamentos y una resolución referente a inmunoglobulinas, las mismas se describen a continuación:

- ❖ Nota de seguridad 0768/CNFV/DNFD de 9 de julio de 2014, titulada "Información de seguridad de inmunoglobulinas", donde se destaca la hemólisis asociada a la administración de inmunoglobulina intravenosa y el riesgo teórico de eventos tromboembólicos con la administración intravenosa de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.
- ❖ Nota de seguridad 035/CNFV/DFV/DNFD de 24 de marzo de 2015, titulada "Revisión del perfil de seguridad de inmunoglobulinas y el riesgo de trombosis".
- ❖ Resolución N°196 de 27 de abril de 2015, mediante la cual se ordena a los laboratorios fabricantes y a todas las empresas que comercializan y/o distribuyen productos que contienen en su formulación inmunoglobulinas, la inclusión de nuevas advertencias y reacciones adversas relacionadas a la aparición de eventos tromboembólicos.

Acción a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar esta nueva información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- ❖ Tome en cuenta las nuevas actualizaciones descritas en este comunicado.
- ❖ Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios.

Fuentes Bibliográficas:

1. Documento de Inserto de Laboratorios CSL Behring fechada 28 de septiembre de 2018.

"SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 06812, PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa