

# CSL Behring

## Sandoglobulina®

**Inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa**

### Composición y forma farmacéutica

#### Principio activo

Inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa.

#### Composición

Inmunoglobulina G (IgG) no modificada de origen humano, suministrada en unidades de 1, 3, 6 y 12 g.

La IgG representa por lo menos el 96 % de la proteína total (al menos el 90 % de la IgG existe en forma de monómeros o dímeros). El resto se compone de fragmentos de IgG, albúmina, pequeñas cantidades de IgA (máximo 40 mg/g de proteína), IgG polimérica y trazas de IgM. La distribución de las subclases de IgG es muy semejante a la del plasma humano normal.

Como estabilizador se añade sacarosa. La preparación también contiene pequeñas cantidades de cloruro de sodio (véase «Excipientes»).

Polvo liofilizado para solución destinada a la administración intravenosa.

#### Indicaciones

- Terapia sustitutiva para prevenir la infección en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria:
  - agammaglobulinemia
  - inmunodeficiencia variable común asociada a agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia
  - deficiencias de subclases de IgG
- Terapia sustitutiva para prevenir la infección en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia secundaria asociados con:
  - leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple
  - síndrome de inmunodeficiencia adquirida pediátrico (SIDA)
  - trasplante de médula ósea
- Inmunomodulación e inhibición de la inflamación:
  - púrpura trombocitopénica (inmunológica) idiopática (PTI)
  - síndrome de Kawasaki
  - tratamiento del síndrome de Guillain-Barré
- Otras indicaciones aprobadas por países específicos son:
  - tratamiento de infecciones bacterianas (incluida la sepsis) o virales graves, en combinación con agentes antibacterianos o antivirales
  - prevención de infecciones en lactantes prematuros, con bajo peso al nacer (< 1500 g)
  - tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
  - tratamiento de la neutropenia y de la anemia hemolítica autoinmunes
  - tratamiento de la aplasia eritrocítica pura mediada por autoanticuerpos
  - tratamiento de la trombocitopenia de origen inmunológico, como la púrpura postransfusional o la trombocitopenia isoimmune del neonato
  - tratamiento de la hemofilia causada por la formación de autoanticuerpos dirigidos contra el factor VIII
  - tratamiento de la miastenia grave
  - prevención y tratamiento de la infección ocasionada por la administración de medicamentos citostáticos o inmunodepresores
  - prevención de abortos espontáneos recurrentes
  - tratamiento del asma infantil esteroide-dependiente grave

### Dosificación y forma de administración

#### Dosificación

Sandoglobulina se administra como infusión intravenosa.

Las dosis y regímenes de dosificación a aplicar dependen de la indicación (sustitución o inmunomodulación), del cuadro inmunitario del paciente, de la gravedad de la enfermedad y de la tolerancia individual. Los siguientes regímenes de dosificación constituyen solo una guía.

#### Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

La dosis inicial recomendada es de 0.4–0.8 g/kg de peso corporal (más frecuentemente 0.4 g/kg de peso corporal) cada 3 a 4 semanas.

Se ajustará la dosis y el intervalo de dosificación a fin de mantener una concentración plasmática mínima de IgG de al menos 4–6 g/l. Una vez iniciada la terapia, se necesitan de 3 a 6 meses para alcanzar el nivel circulatorio deseado. La dosis necesaria para alcanzar un nivel mínimo de 6 g/l es de 0.2–0.8 g/kg de peso corporal/mes. El intervalo de dosificación, una vez alcanzado el estado estacionario, varía entre 2 y 4 semanas.

#### Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia secundaria:

0.2–0.4 g/kg de peso corporal cada 3–4 semanas. Para prevenir infección en pacientes que reciben injertos de médula ósea, se recomienda una dosis de 0.5 g/kg de peso corporal; ésta puede administrarse una vez, 7 días antes del trasplante, y repetirse semanalmente durante los tres primeros meses después del trasplante y mensualmente durante los 9 meses siguientes.

#### Púrpura trombocitopénica (inmunológica) idiopática (PTI):

Inicialmente se administrarán 0.4 g/kg de peso corporal durante 2–5 días seguidos, ó 0.8–1 g/kg de peso corporal de una vez o durante los días 1 y 3. Si fuera necesario, se seguirá administrando 0.4 g/kg de peso corporal cada 1–4 semanas para que el número de plaquetas se mantenga en un nivel adecuado.

#### Síndrome de Kawasaki:

1.6–2.0 g/kg de peso corporal administrados en varias tomas durante 2–5 días o una dosis única de 2 g/kg, generalmente como suplemento de una terapia estándar con preparaciones de ácido acetilsalicílico.

#### Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica:

0.4 g/kg de peso corporal diarios durante 5 días consecutivos. Los pacientes que responden al inicio del tratamiento mejorando durante la primer semana y posteriormente recaen, podrán recibir un segundo ciclo de tratamiento con Sandoglobulina.

#### Método de administración

De acuerdo a las necesidades del paciente, el liofilizado puede disolverse en una solución de cloruro de sodio 0.9 %, en agua inyectable, o en una solución de dextrosa 5 %. La concentración de Sandoglobulina en cualquiera de estas soluciones para infusión i.v. puede oscilar entre 3 y 12 %, según el volumen utilizado. Obsérvese que una solución al 3 % de Sandoglobulina en agua inyectable es hipotónica (192 mOsm/kg). Sandoglobulin debe perfundirse por vía intravenosa, inicialmente y durante los primeros 30 minutos con una velocidad de administración de 30 mg/kg/h. Si es bien tolerado, la velocidad de administración puede incrementarse, gradualmente hasta un máximo de 180 mg/kg/h. La Tabla 1 da información para la conversión de las velocidades de administración de peso a volumen, para las diferentes concentraciones de Sandoglobulin.

Table 1

Conversión de las velocidades de administración para las diferentes concentraciones de Sandoglobulin

Concentración		Velocidad de administración inicial: 30 mg/kg/hr	60 mg/kg/hr	120 mg/kg/hr	Velocidad de administración máxima: 180 mg/kg/hr
(%)	(mg/ml)				
3%	30 mg/ml	1 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr	4 ml/kg/hr	6 ml/kg/hr
6%	60 mg/ml	0.5 ml/kg/hr	1 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr	3 ml/kg/hr
9%	90 mg/ml	0.33 ml/kg/hr	0.66 ml/kg/hr	1.33 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr
12%	120 mg/ml	0.25 ml/kg/hr	0.5 ml/kg/hr	1 ml/kg/hr	1.5 ml/kg/hr

En los pacientes que reciben Sandoglobulina con regularidad y buena tolerancia, se pueden utilizar concentraciones mayores (hasta un máximo del 12%); en estos casos, la infusión comenzará siempre a velocidad lenta, siendo preciso vigilar estrechamente al paciente mientras se aumenta progresivamente la velocidad.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con deficiencia de IgA conocidos por tener anticuerpos anti-IgA.

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia grave que nunca antes recibieron una terapia sustitutiva de inmunoglobulina, o cuyo último tratamiento data de más de 8 semanas, pueden correr el riesgo de sufrir reacciones anafilactoides – que en ocasiones llegan a provocar choque – cuando reciben inmunoglobulinas intravenosas en infusión i.v. rápida. En estos pacientes, la infusión rápida debe, pues, evitarse; se controlarán los signos vitales constantemente y vigilará cuidadosamente al paciente durante toda la infusión. Es preciso disponer de adrenalina y de una preparación corticosteroide parenteral por si se presentan reacciones anafilactoides (véase «Reacciones adversas»).

En muy contadas ocasiones, las inmunoglobulinas intravenosas pueden causar un descenso brusco de la tensión arterial asociada con los signos clínicos de la anafilaxis, aun en pacientes que han tolerado bien la administración previa de preparaciones de inmunoglobulinas.

Dado que las reacciones adversas – que pueden ser del tipo anafilactoides – ocurren, ya inmediatamente después de comenzada la administración, o bien con frecuencia en los 30–60 minutos siguientes, es preciso observar al paciente durante al menos 20 minutos después de la administración.

Al igual que con otras preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas, ocasionalmente se han registrado aumentos transitorios de los niveles de creatinina después de la administración de Sandoglobulina, que en algunos pacientes dio lugar a una insuficiencia renal aguda, especialmente en ancianos diabéticos o con insuficiencia renal preexistente. La mayoría de los pacientes presentaron múltiples factores de riesgo y fué la primera vez que recibieron inmunoglobulinas intravenosas. Más del 50% de los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda habían recibido una dosis > 0.4 g/kg de peso corporal al día. Aunque en la mayoría de los casos el incremento fue pequeño, transitorio (5 a 12 días) y se presentó dentro del 2 al 5 día de haberse administrado, en ocasiones se requerirá de administrar un tratamiento de apoyo. Si el paciente presenta los cuadros descritos, se le hidratará adecuadamente antes de la infusión y pedirá a quien le atiende que comunique cualquier disminución importante de producción de orina.

Pocos casos de hemólisis leve se han reportado posterior a la infusión de Sandoglobulina u otras preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas. Estos casos, se atribuyen al traspaso de anticuerpos de tipo sanguíneo y aparentemente fomentados por la transfusión sanguínea concomitante. Se ha observado irritación meníngea aséptica con alteración temporal del líquido cefalorraquídeo después de la infusión de Sandoglobulina u otras preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas, en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática que recibieron altas dosis de

inmunoglobulinas intravenosas. Después de suspender la administración del medicamento, en pocos días se observó mejoría en los pacientes.

Cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no puede excluirse totalmente que se produzcan enfermedades contagiosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos, pese a la cuidadosa selección de los donadores y donaciones y a la inclusión de etapas de inactivación y eliminación viral durante el proceso de fabricación. Esto aplica a cualquier patógeno de naturaleza aún desconocida.

Las instrucciones de «administración y manipulación» deberán realizarse cuidadosamente. No agite el frasco, debe evitarse la formación de espuma. Deberá inspeccionarse visualmente el producto reconstituido verificando que no haya partículas en suspensión. Una vez preparada la solución se administrará inmediatamente si es transparente y se desechará el sobrante.

### Interacciones

Sandoglobulina no debe mezclarse con otros medicamentos y se administrará siempre por una línea de infusión separada.

El tratamiento simultáneo con inmunoglobulinas intravenosas puede reducir la eficacia de la inmunización activa. La administración de inmunoglobulinas puede reducir la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Este inconveniente puede durar hasta un año. En los niños que reciben dosis de 0.4–1.0 g de inmunoglobulinas intravenosas/kg de peso corporal para el tratamiento reiterado de la púrpura trombocitopénica idiopática u otros trastornos, se postergará la administración de la vacuna antisarampión al menos 8 meses.

Debido a la administración de la inmunoglobulina, el aumento temporal de los anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede conducir a resultados falsos positivos en pruebas serológicas.

### Embarazo y lactancia

No se ha realizado ningún estudio de reproducción animal con Sandoglobulina y el uso en mujeres embarazadas ha sido limitado. Aunque no se han notificado efectos adversos en el feto ni en la capacidad de reproducción, Sandoglobulina debe administrarse a las mujeres embarazadas sólo en caso estrictamente necesario.

Las proteínas contenidas en Sandoglobulina, al ser constituyentes normales del plasma humano, pueden excretarse en la leche materna sin efectos adversos sobre el lactante. Las proteínas pueden fomentar la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias de que Sandoglobulina afecte la capacidad del paciente de conducir u operar máquinas.

### Reacciones adversas

Los pacientes no familiarizados con las IgG padecen generalmente con mayor frecuencia eventos adversos que los pacientes que reciben terapia estándar adecuada.

Si se respetan las contraindicaciones, las precauciones de empleo y las recomendaciones de dosificación y administración (véanse las secciones correspondientes), es raro que se produzcan reacciones adversas graves por la administración de Sandoglobulina.

Las reacciones adversas moderadas, comúnmente observadas durante o después de la infusión, son: cefalea, hipertermia, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, malestar, mareos, calosfríos, sudoración, dolor de espalda, mialgia, enrojecimiento. Entre las reacciones adversas poco frecuentes se reportan: dolor abdominal, cianosis, disnea, sensación de opresión o dolor torácico, rigidez, palidez, hipertensión, hipotensión y taquicardia. La mayoría de estos efectos están relacionados con la velocidad de infusión y pueden eliminarse reduciendo la velocidad o suspendiendo momentáneamente la infusión.

En algunos pacientes se han observado reacciones cutáneas (p.ej., ecema) varios días después de la administración de Sandoglobulina.

La hipotensión grave, el colapso circulatorio, y la pérdida de la conciencia raramente pueden presentarse. Si estas reacciones ocurren, se deberá interrumpir la infusión hasta que desaparezcan los síntomas, pudiendo indicarse un tratamiento con adrenalina, corticosteroides, algún antihistamínico y líquidos intravenosos.

Al igual que otras preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas, se han registrado casos de disfunción renal transitoria, hemólisis e irritación meníngea en algunos pacientes (véase «Advertencias y precauciones especiales de empleo»).

### Sobredosificación

A la fecha no se han reportado casos de sobredosis de Sandoglobulina, pero si se llegarán a presentar no se espera ningún efecto grave.

### Farmacodinamia

Sandoglobulina es una inmunoglobulina humana polivalente para infusión i.v. que contiene anticuerpos con un amplio espectro de opsonización y neutralización contra bacterias, virus y otros agentes patógenos. En los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria o secundaria, Sandoglobulina reemplaza a los anticuerpos IgG faltantes reduciendo, de este modo, el riesgo de infección. En otros trastornos de la función inmunitaria como la púrpura trombocitopénica (inmunológica) idiopática (PTI) y el síndrome de Kawasaki, el mecanismo de acción responsable del efecto terapéutico de Sandoglobulina aún no ha sido completamente elucidado.

### Farmacocinética

Al administrarse por infusión i.v., el 100 % de la dosis de Sandoglobulina entra inmediatamente a la circulación sanguínea del paciente y se distribuye entre el plasma y el espacio extravascular, alcanzándose el equilibrio en un lapso de 7 días aproximadamente.

Los anticuerpos presentes en Sandoglobulina poseen las mismas características farmacocinéticas que los del tipo IgG endógenos. La vida media biológica de las inmunoglobulinas intravenosas es, en promedio, de 21 días en individuos con niveles séricos normales de IgG; en pacientes con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia primaria tratados con Sandoglobulina se halló que la vida media de la IgG total era de 32 días. No obstante, existen variaciones interindividuales considerables que pueden ser importantes para determinar el régimen de dosificación individual.

### Datos preclínicos sobre seguridad

#### Inocuidad respecto a la infección viral

Sandoglobulina se prepara a partir de plasma procedente de donadores sanos, quienes deben – en la medida de lo que el historial médico, los exámenes clínicos y las pruebas hematológicas de laboratorio permiten constatar – estar exentos de agentes infecciosos detectables que puedan transmitirse por transfusión de sangre o hemoderivados. En concreto, se realizan pruebas para detectar el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), los anticuerpos dirigidos contra el virus de la inmunodeficiencia humana de los tipos 1 y 2 (VIH-1, VIH-2), y el virus de la hepatitis C (VHC), mediante métodos apropiados, las que deben dar resultados negativos. Además, las pruebas se repiten en los pools de plasma para detectar anticuerpos contra HBsAg y VIH-1/2.

Virus modelo y etapas validadas de eliminación e inactivación de virus encapsulados y no encapsulados se incluyen en el proceso de fabricación

de Sandoglobulina, debidamente documentadas para los diferentes virus modelos.

Con la finalidad de garantizar aún más la inocuidad viral del producto se adicionan en el proceso de fabricación:

- Una etapa de inactivación viral (pH 4/pepsina), que inactiva principalmente a los siguientes virus modelo: VIH-1 (retrovirus encapsulado), virus de la pseudorrabia (virus DNA encapsulado), virus de la diarrea bovina viral (virus RNA encapsulado, modelo para el VHC) y virus del bosque Semliki (virus RNA encapsulado, modelo para el VHC), y
- Una etapa de remoción viral (nanofiltración), que elimina virus encapsulados y no encapsulados potencialmente pequeños, quedando evidenciado por los estudios de validación mediante el uso de los siguientes virus modelo: VIH-1, virus de la diarrea bovina viral, virus de la pseudorrabia, virus Sindbis y enterovirus bovino, este último de pequeño tamaño.

### Propiedades toxicológicas

Sandoglobulina administrada por infusión i.v. en animales de laboratorio a dosis que sobrepasan la dosis terapéutica en humanos no ocasionaron efectos tóxicos. No obstante, las pruebas toxicológicas efectuadas en animales tienen poco valor predictivo para el hombre debido a:

- (a) a que el volumen requerido para la administración de una unidad de alta concentración, produce sobrecarga circulatoria.
- (b) la administración reiterada no es recomendable por la formación de anticuerpos contra las proteínas heterólogas.

Al ser constituyentes normales del organismo humano, las proteínas contenidas en las preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas pueden considerarse atóxicas para los humanos. El amplio uso clínico de Sandoglobulina y otras preparaciones de inmunoglobulinas durante más de 10 años no ha revelado ningún potencial tóxico, mutagénico ni oncogénico.

### Excipientes

Sacarosa, NaCl.

Sandoglobulina no contiene conservadores.

### Incompatibilidades

Sandoglobulina no debe mezclarse con otros medicamentos.

### Periodo de validez

3 años.

La estabilidad físico-química ha sido demostrada, una vez abierto el vial, para un período de 24 horas a una temperatura de +4 °C y de 12 horas a +30 °C. Para evitar una contaminación microbiológica, Sandoglobulina debe usarse inmediatamente. El almacenamiento del vial desprecitado no debe exceder las 24 horas a una temperatura de +2 °C a +8 °C.

### Almacenamiento

Manténgase en el envase original (protegido de la luz), no almacenar por arriba de +25 °C. No congelar.

El producto no deberá utilizarse después de la fecha de caducidad «EXP» indicada en el envase.

### Instrucciones de uso y manipulación

Cada envase contiene un instructivo con indicaciones precisas para disolver el liofilizado, que deberán seguirse cuidadosamente.

Antes de proceder a la administración, los productos reconstituídos se someterán a un examen visual. No se administrarán soluciones que sean turbias o que contengan sedimentos.

Sandoglobulina debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

### CSL Behring AG

Wankdorfstrasse 10  
CH-3000 Bern 22, Suiza

### Instructivo Internacional de Envase

Fecha de la revisión del texto: Diciembre 2010

® = Marca registrada

**Modo de empleo****Sandoglobulina®**

® = Marca registrada

**Preparación de la solución**

Sandoglobulina puede reconstituirse con NaCl 0.9%, dextrosa 5% o agua estéril.

**Precaución**

Sandoglobulin debe perfundirse por vía intravenosa, inicialmente y durante los primeros 30 minutos con una velocidad de administración de 30 mg/kg/h. Si es bien tolerado, la velocidad de administración puede incrementarse, gradualmente hasta un máximo de 180 mg/kg/h. La Tabla 1 da información para la conversión de las velocidades de administración de peso a volumen, para las diferentes concentraciones de Sandoglobulin. En pacientes que reciben Sandoglobulina regularmente y que la toleran bien, se pueden utilizar concentraciones mayores (hasta un 12% como máximo), pero la infusión deberá iniciarse siempre a una baja velocidad. Se requiere un estricto monitoreo del paciente siempre que se aumente la velocidad de infusión o la concentración.

**A. Preparación de la solución de NaCl 0.9% (contenida en el envase).**

- Retirar los capuchones protectores de los frasco del solvente y de Sandoglobulina. Desinfectar los tapones de goma con alcohol.
- Retirar la protección de la aguja del sistema de transferencia y perforar con ella el tapón de goma del **frasco del solvente** (Fig. 1).
- Retirar la protección de la segunda aguja del sistema de transferencia y perforar con ella el tapón de goma del **frasco de Sandoglobulina** (Fig. 2a).
- Voltear los dos frascos conectados entre sí, de forma que el solvente pase al **frasco de Sandoglobulina** (Fig. 2b).

El volumen de solvente que se ha de añadir depende de la concentración de la solución de infusión requerida como se indica en la tabla 1. La adición del volumen total del solvente al frasco de 1 g, 3 g y 6 g produce una solución al 3%. Cuando no se requiera todo el volumen de NaCl, el volumen requerido se extraerá con una jeringa y aguja estériles en condiciones asépticas y se inyectará en el frasco de Sandoglobulina.

**B. Preparación de la solución con NaCl 0.9%, dextrosa 5% o agua estéril (no incluida en el envase).**

El solvente se seleccionará según las necesidades del paciente. El volumen del solvente estéril requerido es como se indica en la tabla 1. En condiciones asépticas, el volumen requerido se extraerá con una jeringa y aguja estériles. Luego se inyectará en el frasco de Sandoglobulina. En la tabla 2 se indican las osmolaridades de las distintas soluciones.

**C. Instrucciones generales**

Desecher el frasco de solvente vacío y el sistema de transferencia. Sandoglobulina se disuelve en 20 minutos como máximo. **¡No agitar!**

Se puede dar un movimiento de rotación suave al frasco para disolver completamente las partículas de Sandoglobulina. Evitar la formación de espuma.

Adminístrese únicamente soluciones transparentes, en lo posible a temperatura corporal.

Tabla 2

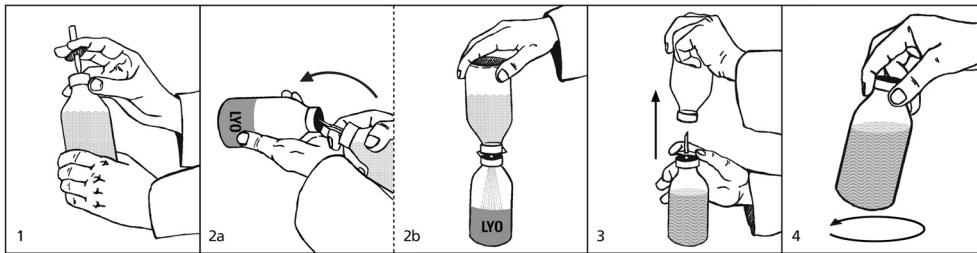
Volumen requerido de solvente

	Concentración			
	3%	6%	9%	12%
frasco con 1g	33 ml	16.5 ml	11 ml	8.3 ml
frasco con 3g	100 ml	50 ml	33 ml	25 ml
frasco 6g	200 ml	100 ml	66 ml	50 ml
frasco con 12g	—	200 ml	132 ml	100 ml

Tabla 3

Osmolaridad calculada de Sandoglobulina (mOsm/kg)

Solvente	Concentración			
	3%	6%	9%	12%
NaCl 0.9%	498	690	882	1074
Dextrosa al 5%	444	636	828	1020
Agua estéril	192	384	576	768



# CSL Behring

## Sandoglobulin®

### Human normal immunoglobulin for intravenous administration

#### Composition and pharmaceutical form

##### Active ingredient

Human normal immunoglobulin for intravenous administration

##### Composition

Unmodified immunoglobulin G (IgG) of human origin, supplied in units of 1 g, 3 g, 6 g, and 12 g.

At least 96% of the total protein is IgG (at least 90% of it as monomers or dimers). The remainder consists of IgG fragments, albumin, small amounts of IgA (maximum 40 mg/g protein), polymeric IgG and traces of IgM. The distribution of the IgG subclasses closely resembles that in normal human plasma.

Sucrose is added as a stabilizer, and the preparation also contains traces of sodium chloride (see «Excipients»).

Lyophilized powder for solution for intravenous administration.

##### Indications

- Replacement therapy for preventing infection in patients with primary immunodeficiency syndromes:
  - agammaglobulinaemia
  - common variable immunodeficiencies associated with agammaglobulinaemia or hypogammaglobulinaemia
  - deficiencies of IgG subclasses
- Replacement therapy for preventing infection in patients with secondary immunodeficiency syndromes associated with:
  - chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma
  - paediatric acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
  - bone marrow transplantation
- Immunomodulation and inhibition of inflammation:
  - idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP)
  - Kawasaki syndrome
  - treatment of Guillain-Barré syndrome
- Additional indications approved by individual countries are:
  - treatment of severe bacterial infections (including sepsis) or viral infections, in combination with antibacterial or antiviral agents
  - prevention of infection in premature, low birth-weight infants (< 1500 g)
  - treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
  - treatment of autoimmune neutropenia and autoimmune haemolytic anaemia
  - treatment of autoantibody-mediated pure red-cell aplasia
  - treatment of thrombocytopenia of immunological origin, such as posttransfusion purpura or isoimmune thrombocytopenia of the neonate
  - treatment of haemophilia caused by the formation of auto-antibodies to factor VIII
  - treatment of myasthenia gravis
  - prevention and treatment of infection occurring with cytostatic and immunosuppressive medication
  - prevention of recurrent spontaneous abortion
  - treatment of severe steroid-dependent childhood asthma.

#### Dosage and administration

##### Dosage

Sandoglobulin is administered as an intravenous infusion.

The dose and dosage regimens to be used depend on the indication (replacement or immunomodulation), the patient's immune status, the severity of the disease, and individual tolerance. The dosage may need to be individualized for each patient. The following dosage regimens are guidelines only.

##### Replacement therapy in primary immunodeficiency

###### syndromes:

The recommended starting dose is 0.4–0.8 g/kg body weight (most commonly 0.4 g/kg body weight), given at intervals of 3 to 4 weeks.

The dose and dosage interval should be adjusted to maintain a trough plasma concentration of IgG of at least 4–6 g/L. Three to six months are required after the initiation of therapy to reach the desired trough level. The dose required to reach a trough level of 6 g/L is of the order of 0.2–0.8 g/kg body weight/month. The dosage interval when steady state has been reached varies from 2 to 4 weeks.

##### Replacement therapy in secondary immunodeficiency

###### syndromes:

0.2–0.4 g/kg body weight at intervals of 3–4 weeks. For the prevention of infection in bone marrow allograft recipients, the recommended dose is 0.5 g/kg body weight; it may be given once, 7 days before transplantation, and be repeated at weekly intervals during the first 3 months after transplantation and at monthly intervals for the subsequent 9-month period.

##### Idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP):

For initial therapy, 0.4 g/kg body weight given on 2–5 consecutive days, or 0.8–1 g/kg body weight once or on days 1 and 3. If necessary, this should be followed by 0.4 g/kg body weight given at 1-week to 4-week intervals in order to maintain an adequate platelet count.

##### Kawasaki syndrome:

1.6–2.0 g/kg body weight given in divided doses over 2–5 days, or 2 g/kg as a single dose, usually as a supplement to standard therapy with acetylsalicylic acid preparations.

##### Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy:

0.4 g/kg body weight daily for 5 consecutive days. Patients who respond initially, maintaining improvement for one week, then relapsing, may benefit from a second course of Sandoglobulin therapy.

##### Method of administration

Depending on the patient's requirements, the lyophilized powder can be dissolved in 0.9% sodium chloride, water for injection, or 5% dextrose. The concentration of Sandoglobulin in any of these solutions for i.v. infusion may range from 3% to 12%, depending on the volume used. It should be noted that a 3% solution of Sandoglobulin in water for injection is hypotonic (192 mOsm/kg).

Sandoglobulin should be infused intravenously at an initial rate of 30 mg/kg/hr for the first 30 minutes. If well tolerated, the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 180 mg/kg/hr. For a conversion of the infusion rates from weight to volume for the different Sandoglobulin concentrations please refer to Table 1.

Table 1  
Conversion of infusion rates for Sandoglobulin concentrations

Concentration		Initial infusion rate: 30 mg/kg/hr	60 mg/kg/hr	120 mg/kg/hr	Maximum infusion rate: 180 mg/kg/hr
(%)	(mg/ml)				
3%	30 mg/ml	1 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr	4 ml/kg/hr	6 ml/kg/hr
6%	60 mg/ml	0.5 ml/kg/hr	1 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr	3 ml/kg/hr
9%	90 mg/ml	0.33 ml/kg/hr	0.66 ml/kg/hr	1.33 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr
12%	120 mg/ml	0.25 ml/kg/hr	0.5 ml/kg/hr	1 ml/kg/hr	1.5 ml/kg/hr

In patients receiving Sandoglobulin regularly and tolerating it well, higher concentrations (up to a maximum of 12%) may be used, but the infusion should always start at a low rate, and close monitoring of the patient is required when the rate is gradually increased.

### Contraindications

Hypersensitivity to human immunoglobulins, especially in patients with IgA deficiency known to have antibodies to IgA.

### Special warnings and precautions for use

Patients with agammaglobulinaemia or severe hypogammaglobulinaemia who have never received immunoglobulin replacement therapy, or whose time from last treatment is greater than 8 weeks, may be at risk of suffering from anaphylactoid reactions, occasionally leading to shock, when receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) as a rapid infusion. In such patients, rapid infusion must therefore be avoided; vital signs should be monitored continuously, and careful surveillance of the patient is required throughout the infusion. Adrenaline and a parenteral corticosteroid preparation should be available for treatment of a possibly occurring anaphylactoid reaction (see «Undesirable effects»).

Very rarely, IVIG may cause a precipitous fall in blood pressure associated with the clinical signs of anaphylaxis even in patients in whom previous administration of immunoglobulin preparations was well tolerated.

Since serious adverse reactions, which may be of the anaphylactoid type, occur either shortly after the start of administration or, often, within the next 30–60 minutes, patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

As with other IVIG preparations, cases of transient increase in creatinine levels have been rarely reported after Sandoglobulin administration, leading to acute renal failure in some patients, especially in elderly patients with diabetes or pre-existing impairment of renal function. Most patients presented with multiple risk factors and the majority was receiving IVIG for the first time. More than 50% of the patients who developed acute renal failure received > 0.4 g/kg body weight per day. Although in most cases the increase was mild, transient (5–12 days) and noted 2–5 days after the infusion, supportive therapy may occasionally be required. Patients presenting with the above conditions should be adequately hydrated prior to the infusion and they or their guardian should be instructed to report noteworthy decreases in urine output.

A few cases of usually mild haemolysis have been reported after infusion of Sandoglobulin as well as with other IVIG preparations. They were attributed to transferral of blood-type antibodies and appear to be promoted by concomitant blood transfusion.

Primarily in patients presenting with idiopathic thrombocytopenic purpura and receiving high IVIG doses, aseptic meningeal irritation with transient alteration of cerebrospinal fluid has been reported after the infusion of Sandoglobulin as well as with other IVIG preparations. Discontinuation has resulted in remission within several days.

When medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, infectious diseases due to transmission of infective agents cannot be totally excluded despite careful donor selection, screening of donations, and virus inactivation and virus removal steps during manufacture. This also applies to pathogens of as yet unknown nature (see also «Safety with regard to viral infection»).

The «Instructions for use/handling» should be carefully followed. Shaking of the bottle resulting in foaming must be avoided. The reconstituted product should be inspected visually for particulate matter. The solution should be used only if it is clear. Once prepared, it should be infused without delay. Partially used bottles should be discarded.

### Interactions

Sandoglobulin should not be mixed with any other drug and should always be given through a separate infusion line.

The effectiveness of an active immunization can be reduced by simultaneous treatment with IVIG. Immunoglobulin administration may impair the efficacy of live-attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps, and varicella. Impairment can last up to 1 year. In children who receive doses of 0.4–1.0 g/kg body weight IVIG for repeat treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura or for other disorders, measles vaccine should be deferred for at least 8 months.

After the administration of immunoglobulin, the transitory rise of the passively transferred antibodies into the patient's blood may lead to false positive results in serological testing.

### Pregnancy and lactation

No animal reproduction studies with Sandoglobulin have been performed, and experience in pregnant women is limited. Although no adverse effects on the fetus or on reproduction capacity have been reported, Sandoglobulin should be given to pregnant women only if clearly needed.

Being normal constituents of human plasma, the proteins contained in Sandoglobulin are likely to be excreted into breast milk without having an adverse effect on the breastfed infant. They may contribute to the transfer of protective antibodies to the neonate.

### Effects on ability to drive and use machines

There is no evidence that Sandoglobulin affects the patient's ability to drive or use machines.

### Undesirable effects

Patients naive to IgG usually experience a higher frequency of adverse events, also of minor nature, than those well maintained on regular therapy.

If the contraindications, precautions for use, and recommendations for dosage and administration are observed (see corresponding sections), severe adverse reactions to Sandoglobulin are rare.

Less severe reactions which are commonly observed during or after the infusion include: headache, hyperthermia, nausea, vomiting, diarrhoea, fatigue, malaise, dizziness, chills, sweating, back pain, myalgia, flushing. Uncommon adverse reactions are: abdominal pain, cyanosis, dyspnoea, feeling of tightness or pain in the chest, rigor, pallor, hypertension, hypotension, tachycardia. Most of these effects are related to the rate of infusion, and may be relieved by reducing the rate or temporarily stopping the infusion.

In a few patients, skin reactions including eczema have been observed several days after the administration of Sandoglobulin.

Severe hypotension, circulatory collapse and loss of consciousness are very rare events. If such reactions occur, the infusion should be discontinued until the symptoms have subsided, and therapy with adrenaline, corticosteroids, an antihistamine, and i.v. fluid may be indicated.

As with other IVIG preparations, transient renal dysfunction, haemolysis and meningeal irritation have been reported in a few patients (see «Special warnings and precautions for use»).

### Overdose

No case of overdosage of Sandoglobulin has ever been reported; should it occur, no serious effects would be expected.

### Pharmacodynamics

Sandoglobulin is a polyvalent human immunoglobulin product for i.v. infusion, possessing a broad spectrum of opsonic and neutralizing antibodies against bacteria, viruses, and other pathogens. In patients with primary or secondary immunodeficiency syndromes, Sandoglobulin replaces missing IgG antibodies, thereby reducing the risk of infection. In some other disorders of immune function, e.g. idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP) and Kawasaki syndrome, the mechanism of action responsible for the beneficial effects of Sandoglobulin is not fully understood.

### Pharmacokinetics

Being administered by i.v. infusion, 100% of the Sandoglobulin dose is immediately available in the patient's circulation. Thereafter, distribution between plasma and the extravascular compartment takes place and reaches equilibrium within approximately 7 days.

The antibodies present in Sandoglobulin possess the same pharmacokinetic characteristics as those of endogenous IgG. The biological half-life of IVIG is 21 days on average in subjects with normal IgG serum levels, whereas in patients with primary hypogammaglobulinaemia or agammaglobulinaemia treated with Sandoglobulin, the average half-life of total IgG was found to be 32 days. There are, however, considerable interindividual variations, which may be important in determining the individual dosage regimen.

### Preclinical safety data

#### Safety with regard to viral infection

Sandoglobulin is prepared from plasma obtained from healthy donors, who must – as far as can be ascertained from their medical history, after clinical examination, and laboratory tests on their blood – be free from detectable agents of infection transmissible by transfusion of blood or blood derivatives. In particular, tests for hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies directed to human immunodeficiency virus type 1 and type 2 (HIV-1/HIV-2), and hepatitis C virus (HCV) are carried out by accredited methods and must give negative results. In addition, the testing for HBsAg and HIV-1/2 antibodies is repeated on the plasma pools.

Virus removal and inactivation steps are included in the Sandoglobulin manufacturing process. Overall, viral clearance by elimination and inactivation mechanisms has been documented for a variety of model viruses.

The fractionation procedure by which Sandoglobulin is prepared from plasma includes several steps validated for elimination of enveloped and non-enveloped viruses. The virus safety of the product is further ensured by a pH 4 / pepsin virus inactivation step used in the manufacturing process. This step possesses inactivation capacity on the following test viruses: HIV-1 (enveloped retrovirus), pseudorabies virus (enveloped DNA virus), bovine viral diarrhoea virus (enveloped RNA virus, model for HCV), and semiliki forest virus (enveloped RNA virus, model for HCV). To complement the existing virus elimination / inactivation mechanism in the Sandoglobulin manufacturing process, nanofiltration was introduced as an additional virus removal step into the Sandoglobulin manufacturing process. The capacity of nanofiltration to remove enveloped and non-enveloped viruses has been established by validation studies using HIV-1, bovine viral diarrhoea virus, pseudorabies virus, sindbis virus and bovine enterovirus as model viruses. This additional virus removal step also has the potential to eliminate small viruses as shown for bovine enterovirus.

### Toxicological properties

Sandoglobulin given by i.v. infusion to laboratory animals in doses several times the therapeutic doses in man did not exert any toxic effects. However, toxicological testing in animals is of little predictive value for human use since:

- the fluid volume associated with single administration of a high dose results in circulatory overloading, and
- repeated administration is impracticable because of the formation of antibodies against the heterologous proteins.

Being normal constituents of the human body, the proteins contained in IVIG preparations can be considered to be nontoxic in man. The broad clinical use of Sandoglobulin and other immunoglobulin preparations over more than 10 years has not revealed any toxic, mutagenic, or tumorigenic potential.

### Excipients

Sucrose, sodium chloride.

Sandoglobulin contains no preservatives.

### Incompatibilities

Sandoglobulin should not be mixed with any other pharmaceutical product.

### Shelf life

3 years.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 h at +4 °C and then 12 hours at +30 °C. To avoid microbiological contamination, Sandoglobulin should be used immediately. In-use storage prior to use should not exceed 24 hours at +2 °C to +8 °C.

### Storage

Keep in the original pack (protect from light). Do not store above +25 °C. Do not freeze.

The preparation should not be used after the date marked «EXP» on the pack.

### Instructions for use/handling

Each pack contains a detailed instruction leaflet describing dissolution of the lyophilized powder, which should be followed carefully.

Reconstituted products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Products which are not clear or have a sediment shall not be used.

Sandoglobulin should be kept out of the reach of children.

### CSL Behring AG

Wankdorfstrasse 10

CH-3000 Bern 22

Switzerland

### International Package Leaflet

Date of revision of the text: December 2010

® = Registered Trademark

## Instructions for handling

# Sandoglobulin®

® = Registered Trademark

## Preparation of the solution

Sandoglobulin can be reconstituted with either 0.9% NaCl, 5% dextrose or sterile water.

### Caution

Sandoglobulin should be infused intravenously at an initial rate of 30 mg/kg/hr for the first 30 minutes. If well tolerated, the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 180 mg/kg/hr. For a conversion of the infusion rates from weight to volume for the different Sandoglobulin concentrations please refer to Table 1 in «Method of administration». In patients receiving Sandoglobulin regularly and tolerating it well, higher concentrations (up to a maximum of 12%) may be used, but the infusion should always start at a low rate. Close monitoring of the patient is required whenever either the infusion rate or the concentration of the infusion is increased.

### A. Preparation of the solution using the 0.9% NaCl where provided

- Tear off the caps from the bottles containing the solvent and Sandoglobulin. Disinfect both rubber stoppers with alcohol.
- Remove the protecting cover of a cannula of the transfer set and perforate the rubber stopper of the **solvent bottle** with the cannula (Fig. 1).
- Remove the protecting cover of the other cannula of the transfer set and perforate the rubber stopper of the **Sandoglobulin bottle** with this cannula (Fig. 2a).
- Turn over the two bottles connected to one another allowing the solvent to flow into the **Sandoglobulin bottle** (Fig. 2b).

The volume of solvent to be added is dependent on the concentration of the infusion solution required as indicated in Table 1. Addition of all the solvent to the 1g, 3g and 6g bottle produces a 3% solution. Where the full volume of NaCl is not required, the required volume should be drawn into a sterile syringe and needle observing aseptic technique and injected into the Sandoglobulin vial.

### B. Preparation of the solution using 0.9% NaCl, 5% dextrose or sterile water not provided

The solvent should be selected according to the needs of the patient. The volume of the sterile solvent required is as indicated in Table 1. Observing aseptic technique, the required volume should be drawn into a sterile syringe and needle. The solvent is then injected into the corresponding Sandoglobulin vial size. The osmolalities of the differing solutions are as indicated in Table 2.

### C. General Instructions

Discard the empty solvent bottle and the transfer set. Sandoglobulin dissolves in max. 20 minutes.

#### Do not shake!

The bottle may be turned round about in order to wet any Sandoglobulin not yet dissolved. Avoid frothing.

Infuse only clear solutions at close to body temperature!

Table 2

Required solvent volume

	Concentration			
	3%	6%	9%	12%
1g Bottle	33 ml	16.5 ml	11 ml	8.3 ml
3g Bottle	100 ml	50 ml	33 ml	25 ml
6g Bottle	200 ml	100 ml	66 ml	50 ml
12g Bottle	—	200 ml	132 ml	100 ml

Table 3

Calculated Sandoglobulin Osmolality (mOsm/kg)

Solvent	Concentration			
	3%	6%	9%	12%
0.9% NaCl	498	690	882	1074
5% Dextrose	444	636	828	1020
Sterile Water	192	384	576	768

A0127/000

