

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OCTAGAMOCTA 50 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IGIV)

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal 50 mg/ml

(pureza de al menos el 95% de IgG)

Cada vial de 20 ml contiene 1 g de inmunoglobulina humana normal.

Cada frasco de 50 ml contiene 2,5 g de inmunoglobulina humana normal.

Cada frasco de 100 ml contiene 5 g de inmunoglobulina humana normal.

Cada frasco de 200 ml contiene 10 g de inmunoglobulina humana normal.

Cada frasco de 500 ml contiene 25 g de inmunoglobulina humana normal.

Distribución de las subclases de IgG (valores aprox.):

IgG₁ ca. 60%

IgG₂ ca. 32%

IgG₃ ca. 7%

IgG₄ ca. 1%

El contenido máximo en Ig A es: 200 microgramos/ml

Preparado a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 35 mg de sodio por cada 100 ml, equivalente al 1,75 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

El preparado líquido es transparente o ligeramente opalescente, e incoloro o ligeramente amarillo. El pH del preparado líquido es 5,1 – 6,0; la osmolalidad es ≥ 240 mosmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia de sustitución en adultos, así como en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) con:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción deficiente de anticuerpos (ver sección 4.4).

- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fracaso comprobado de anticuerpos específicos (PSAF, por sus siglas en inglés)* o concentración de IgG en suero de <4 g/l

*PSAF= incapacidad de lograr al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas antigénicas polipeptídicas.

Inmunomodulación en adultos, así como niños y adolescentes (de 0 a 18 años) con:

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP por sus siglas en inglés), en pacientes con un alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica para corregir el recuento plaquetario.
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki (junto con ácido acetilsalicílico; ver 4.2).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP). Solamente se dispone de experiencia limitada sobre el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con CIDP.

Neuropatía motora multifocal (NMM).

4.2. Posología y forma de administración

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia.

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias (tal como se definen en 4.1.)

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1 g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

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

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

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria (tal como se define en 4.1.)	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1 ^{er} día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	en una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	en dosis divididas durante 2-5 días cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	durante 2-5 días consecutivos cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

OCTAGAMOCTA se administra como perfusión intravenosa a una velocidad inicial de 1 ml/kg/hora durante 30 minutos. Ver sección 4.4. En caso de reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la perfusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 5 ml/kg/hora.

La vía de perfusión se puede enjuagar antes y después de la administración de Octagamocta con solución salina normal o dextrosa al 5 % en agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4 y 6.1).

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollen anticuerpos frente a la IgA, ya que la administración de un producto que contenga IgA puede dar lugar a anafilaxia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Esta especialidad farmacéutica contiene 100 mg de maltosa por ml a modo de excipiente. La interferencia de la maltosa en los análisis de glucosa en sangre puede provocar falsos valores elevados de glucosa y, como consecuencia, conducir a la administración inadecuada de insulina, dando lugar a una grave hipoglucemia e incluso la muerte. Asimismo, casos reales de hipoglucemia podrían quedarse sin tratamiento si el estado de la hipoglucemia queda enmascarado por los falsos valores elevados de glucosa (ver sección 4.5). Consulte más adelante la información sobre el fallo renal agudo.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar con claridad el nombre y el número de lote del producto administrado.

Precauciones de uso

Con frecuencia, las complicaciones potenciales pueden evitarse si se asegura que los pacientes:

- no sean sensibles a las inmunoglobulina humana normal mediante una primera inyección lenta del producto (1 ml/kg/h).
- se monitorizan cuidadosamente en busca de cualquier síntoma a lo largo del periodo de perfusión. En concreto, los pacientes que no han recibido inmunoglobulinas humanas normales con anterioridad, los pacientes que cambiaron de un producto de IgIV alternativo o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior, se deben monitorizar durante la primera perfusión y la primera hora tras la misma, a fin de detectar signos de potenciales efectos adversos. Se debe observar al resto de pacientes durante, al menos, 20 minutos tras la administración.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- hidratación adecuada antes del inicio de la perfusión de IgIV
- monitorización de la excreción de orina
- monitorización de los niveles de creatinina sérica
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa (ver 4.5)

En caso de reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o se debe detener la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza e intensidad de la reacción adversa.

Reacción a la perfusión

Algunas reacciones adversas (p. ej., cefalea, rubor, escalofríos, mialgias, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión.

Debe seguirse rigurosamente la velocidad de perfusión recomendada bajo la sección 4.2. Los pacientes han de ser atentamente controlados y cuidadosamente observados por si aparece algún síntoma durante el periodo de perfusión.

Las reacciones adversas pueden aparecer con mayor frecuencia:

- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior.
- en pacientes con una infección no tratada o con una inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

La anafilaxia se puede desarrollar en pacientes

- con IgA indetectable que tengan anticuerpos frente a la IgA
- que hayan tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina normal humana

En caso de shock, deberá aplicarse el tratamiento médico estándar para la terapia de shocks.

Tromboembolismo

Existen pruebas clínicas de una asociación entre la administración de IGIV y eventos tromboembólicos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un aumento relativo de la viscosidad sanguínea por el elevado flujo de inmunoglobulina en pacientes de riesgo. Deberá tenerse precaución al prescribir y perfundir IGIV a pacientes obesos y a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como una edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y un historial de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con alteraciones trombofílicas adquiridas o heredadas, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea).

En pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, los productos IGIV deberían administrarse a las dosis y velocidades de perfusión mínimas posibles.

Insuficiencia renal aguda

Se ha informado de casos de insuficiencia renal aguda, en pacientes a los que se les estaba administrando una terapia de IGIV. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes o una edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, especialmente en pacientes que se considera que tienen un riesgo potencial mayor de desarrollar insuficiencia renal aguda y, de nuevo, a intervalos apropiados. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV se deben administrar a la dosis y velocidad de perfusión mínimas posibles.

En caso de deterioro renal, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la terapia con IGIV.

A pesar de que los informes de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IGIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo, deberá considerarse el uso de productos de IGIV que no contienen estos excipientes. Octagamocta contiene maltosa (ver excipientes).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado la aparición del síndrome de meningitis aséptica asociada con el tratamiento IGIV. El síndrome suele comenzar entre unas horas y 2 días después del tratamiento con IGIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo son a menudo positivos, mostrando pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede darse con más frecuencia asociado a tratamientos con altas dosis de IGIV (2 g/kg).

A los pacientes que muestren estos signos y síntomas, se les debe realizar una exploración neurológica exhaustiva, incluidos estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a remisiones del SMA en varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos IGIV pueden contener anticuerpos de grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas, induciendo un recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, rara vez, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse a consecuencia del tratamiento con IGIV, debido al aumento del secuestro de glóbulos rojos. Deben monitorizarse los signos y síntomas clínicos de hemólisis en los receptores de IGIV. (Ver sección 4.8.).

Neutropenia/Leucopenia

Se ha informado una disminución transitoria en la cifra de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, a veces graves, después del tratamiento con IgIV. Esto se suele producir en el plazo de horas o días después de la administración de IgIV y se resuelve espontáneamente en el plazo de 7 a 14 días.

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

En pacientes que recibieron IgIV, hubo algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)], por lo tanto, este efecto adverso no puede excluirse totalmente para Octagamocta aunque no se haya observado ningún caso hasta ahora. La TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI generalmente se desarrollan durante o en el plazo de 6 horas tras una transfusión, a menudo en el plazo de 1 a 2 horas. Por lo tanto, se deben supervisar a los pacientes receptores de IgIV y la infusión de IgIV debe interrumpirse inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. La TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere el tratamiento inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre de los pacientes puede dar lugar a falsos positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes susceptibles de transmisión

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 en las mezclas de plasma, así como

la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a los virus no envueltos, como el VHA y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad viral.

Información importante sobre algunos de los componentes de Octagamocta 50 mg/ml

Este medicamento contiene 35 mg de sodio por vial de 100 ml, equivalente al 1,75 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Velocidad de sedimentación globular (falsamente) elevada

En pacientes que estén recibiendo IGIV como terapia, la velocidad de sedimentación globular (VSG) puede verse falsamente incrementada (aumento no inflamatorio).

Sobrecarga (de volumen) circulatorio

La sobrecarga (de volumen) de la circulación puede producirse cuando el volumen perfundido de IGIV (o de cualquier otro producto derivado de plasma o sangre) y otras transfusiones coincidentes causan hipervolemia aguda y edema pulmonar agudo.

Reacciones locales en el lugar de la inyección

Se han identificado reacciones locales en el lugar de la inyección entre las que se que podrían incluir extravasación, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección y síntomas similares.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se refieren tanto a adultos como a niños.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Tras la administración de este medicamento, deberá transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes a los que se les administre la vacuna contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

Diuréticos del asa

Evitar el uso simultáneo de diuréticos del asa

Pruebas de glucosa en sangre.

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa en sangre (por ejemplo, los que se basan en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o la glucosa-colorante-oxidoreductasa) interpretan erróneamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en OCTAGAMOCTA como glucosa. Esto puede resultar en unas falsas lecturas elevadas de glucosa durante una perfusión o un periodo de unas 15

horas tras finalizar la perfusión y, como consecuencia, en la inapropiada administración de insulina, provocando una hipoglicemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglicemia auténtica pueden no ser tratados, si el estado hipoglicémico es enmascarado por unas falsas lecturas elevadas de glucosa. Como consecuencia, a la hora de administrar OCTAGAMOCTA u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre deberá realizarse con un método específico para la glucosa.

La información del producto del sistema de pruebas de glucosa en sangre, incluyendo la de las tiras reactivas, deberá ser detenidamente revisada para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se refieren tanto a adultos como a niños.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este producto durante el embarazo no se ha determinado en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, deberá administrarse con precaución a mujeres embarazadas y lactantes. Se ha demostrado que los productos IGIV atraviesan con frecuencia la placenta, especialmente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna humana. No se esperan efectos negativos en los recién nacidos que estén siendo amamantados o en los lactantes.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

OCTAGAMOCTA carece de influencia, o esta es insignificante, sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deberán esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas normales humanas (en frecuencia descendente) abarcan (ver también la Sección 4.4):

- escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y lumbalgia moderada
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB y (raramente), anemia hemolítica que requiera transfusión
- (raramente), un descenso repentino de la presión arterial y, en casos aislados, shocks anafilácticos, incluso aunque el paciente no haya demostrado ningún tipo de hipersensibilidad en administraciones previas.
- (raramente) reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo: frecuencia no conocida)
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, trombosis venosas profundas
- casos de meningitis aséptica.
- casos de un aumento del nivel de creatinina en el suero y/o un insuficiencia renal aguda.
- casos de daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación ha sido elaborada conforme al sistema de clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (Grupo SOC -del inglés System Organ Class, Grupo Sistémico- y Nivel de Término Preferente).

Las frecuencias han sido evaluadas conforme a los valores: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos existentes).

En cada SOC, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos en estudios clínicos con Octagamocta:

Codificación MedDRA (Grupo SOC) de acuerdo con la secuencia:	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia	poco frecuente	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico (ver sección 4.4)	hipersensibilidad	muy frecuente	frecuente
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	muy frecuente	frecuente
Trastornos cardíacos	taquicardia	poco frecuente	poco frecuente
Trastornos vasculares	hipertensión	frecuente	poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas vómitos	Frecuente frecuente	poco frecuente poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	frecuente	poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre; fatiga; reacción en el lugar de la inyección escalofríos; dolor en el pecho	frecuente frecuente frecuente frecuente poco frecuente	poco frecuente poco frecuente poco frecuente poco frecuente poco frecuente
Exploraciones complementarias	aumento de las enzimas hepáticas	frecuente	poco frecuente

Se han notificado las siguientes reacciones a partir de una experiencia post-comercialización con Octagamocta

Las frecuencias de reacciones notificadas post-comercialización no se pueden estimar a partir de los datos disponibles

Codificación MedDRA (Grupo SOC) de acuerdo con la secuencia:	Reacción adversa (nivel de términos preferentes)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia hemolítica	no conocida
Trastornos del sistema inmunológico (ver sección 4.4)	shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; angioedema; edema de cara	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	sobrecarga de líquidos (pseudo)hiponatremia	no conocida no conocida
Trastornos psiquiátricos	estado de confusión agitación ansiedad nerviosismo	no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos del sistema nervioso	accidente cerebrovascular (ver sección 4.4); meningitis aséptica; pérdida de la consciencia; trastorno del habla; migraña; mareo; hipoestesia; parestesia fotofobia; temblor	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos oculares	alteración visual	no conocida
Trastornos cardíacos	infarto de miocardio (ver sección 4.4); angina de pecho; bradicardia; palpitaciones; cianosis	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos vasculares	trombosis (ver sección 4.4); colapso circulatorio; insuficiencia circulatoria periférica; flebitis; hipotensión; palidez	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	insuficiencia respiratoria; embolismo pulmonar (ver sección 4.4); edema pulmonar; broncoespasmo; hipoxia; disnea; tos	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos gastrointestinales	diarrea; dolor abdominal	no conocida no conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	exfoliación de la piel; urticaria; erupción; erupción eritematosa; dermatitis; prurito; alopecia eritema	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia; mialgia dolor en las extremidades dolor de cuello; espasmos musculares; debilidad muscular; rigidez musculoesquelética	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda (ver sección 4.4);	no conocida

	dolor renal	no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	edema; enfermedad de tipo gripal sofocos; rubor; sensación de frío; sensación de calor; hiperhidrosis; malestar malestar torácico; astenia; letargia; sensación de quemazón;	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Exploraciones complementarias	falso positivo de glucosa en sangre (ver sección 4.4)	no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para ver la descripción de los eventos adversos seleccionados, como reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, insuficiencia renal aguda, síndrome de meningitis aséptica y anemia hemolítica, ver sección 4.4.

Población pediátrica

En estudios clínicos con OCTAGAMOCTA, la mayor parte de las reacciones adversas observadas en niños fueron clasificadas como leves y muchas de ellas respondían a medidas simples tales como la reducción de la velocidad de perfusión o la interrupción temporal de la misma. Respecto al tipo de reacción adversa, todas fueron reconocidas para preparados de IGIV. La reacción adversa más frecuente observada en la población pediátrica fue la cefalea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis puede producir una sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo ancianos y pacientes con insuficiencias cardíacas o renales (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoglobulinas y sueros inmunes: inmunoglobulinas humanas normales para administración intravascular.

Código ATC: J06B A02

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

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos de IgG presentes en la población normal. Se prepara a partir de una mezcla de plasma procedente de más de 1.000 donaciones. Tiene una distribución de las subclases de inmunoglobulina G prácticamente proporcional a la del plasma humano natural. Unas dosis adecuadas de este producto pueden devolver unos niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a su condición normal.

El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la terapia de sustitución no se conoce totalmente.

Estudios clínicos

En un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, de fase III, se estudió la eficacia y la seguridad de Octagamocta 100 mg/ml en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (inmune) (PTI). Se administró Octagamocta 100 mg/ml por perfusión en 2 días consecutivos a una dosis de 1 g/kg/día, y se observó a los pacientes durante un periodo de 21 días y en una visita de seguimiento 63 días tras la perfusión. Los parámetros de hematología se evaluaron en los días 2 a 7, 14 y 21.

Se incluyó un total de 116 sujetos en el análisis; 66 sujetos padecían PTI crónica, 49 sujetos de nuevo diagnóstico, y 1 sujeto se inscribió por error en el estudio (no padecía PTI), por lo que fue excluido del análisis de eficacia.

La tasa de respuesta global en el conjunto de análisis completo fue del 80% (intervalo de confianza del 95%: 73% a 87%). Las tasas de respuesta clínica fueron similares en los 2 grupos de sujetos: 82% en los sujetos con PTI crónica y 78% en los sujetos de nuevo diagnóstico. En los sujetos que mostraron respuesta clínica, el plazo medio de respuesta plaquetaria fue de 2 días, con un margen de 1 a 6 días..

La velocidad de perfusión máxima global fue de 0,12 ml/kg/min. En el grupo de sujetos en los que se permitió una velocidad de perfusión máxima de 0,12 ml/kg/min (n=90), se alcanzó una velocidad de perfusión máxima mediana de 0,12 ml/kg/min (media: 0,10 ml/kg/min). En conjunto, el 55% de los sujetos presentaron una reacción adversa farmacológica, con una incidencia similar en los sujetos con PTI crónica y los sujetos de nuevo diagnóstico. Todas las reacciones adversas farmacológicas fueron de intensidad leve o moderada y todas se resolvieron. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, frecuencia cardíaca aumentada (se debían notificar alteraciones en la velocidad del pulso tan pequeñas como >10 latidos/min) y pirexia. Se produjeron reacciones adversas farmacológicas a la perfusión durante o en un plazo de 1 hora tras la administración de las perfusiones a velocidades $\leq 0,08$ ml/kg/min en 32 de 116 sujetos (28%), mientras que solo 6 de 54 sujetos (11%) presentaron este tipo de reacciones adversas a una velocidad de 0,12 ml/kg/min (si el inicio de la reacción adversa se producía tras la finalización de la perfusión, se asignaba la última velocidad aplicada a la reacción adversa). No se produjeron casos de hemólisis relacionados con el fármaco del estudio. No se dio tratamiento previo para aliviar la intolerancia a la perfusión, excepto en 1 sujeto.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

Un estudio retrospectivo incluyó datos de 46 pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), que habían sido tratados con Octagamocta 50 mg/ml.

El análisis de eficacia incluyó a 24 pacientes de los que 11 de ellos no fueron tratados previamente (grupo 1) y 13 que no habían recibido inmunoglobulina en las 12 semanas previas al inicio de la terapia con Octagamocta 50 mg/ml (grupo 2). El grupo 3 estaba compuesto por 13 pacientes que habían sido tratados previamente con inmunoglobulinas (administradas durante las 12 semanas previas al inicio de la administración de Octagamocta 50 mg/ml). El tratamiento fue considerado como eficaz si el ONLS - Overall Neuropathy Limitations Scale (escala global de limitaciones por neuropatía)- se reducía en al menos un punto dentro de los 4 primeros meses desde el inicio del tratamiento. En los grupos 1 y 2, la puntuación se redujo significativamente en un 41,7% de los pacientes ($p = 0,02$). Sólo 3 de los 13 pacientes (23,08%) del grupo 3 (tratados previamente con IgIV) mostraron una mejora en el ONLS; 10 pacientes se mantuvieron estables. No se esperaba una mejoría más marcada en la ONLS para los pacientes tratados previamente con IgIV.

La edad media de los pacientes examinados fue de 65 años, lo cual es mayor que en otros estudios CIDP.

En pacientes mayores de 65 años, la tasa de respuesta fue menor que en pacientes más jóvenes. Esto está en concordancia con datos publicados.

Población pediátrica

Se realizó un estudio prospectivo abierto de fase III de Octagamocta con 17 niños/adolescentes (edad media de 14,0 años, rango de 10,5 a 16,8) que padecían desórdenes de inmunodeficiencia primaria. Los

pacientes previamente tratados recibieron 0,2 g/kg cada 3 semanas durante el periodo de estudio de 6 meses. Los pacientes no tratados previamente recibieron 0,4 g/kg cada 3 semanas durante los 3 primeros meses y a continuación 0,2 g/kg durante el resto del periodo de estudio. Las dosis tuvieron que ajustarse para mantener un nivel valle de al menos 4 g/L.

- N.º de días sin asistir al colegio: 11,2 días/paciente/año
- N.º de días con fiebre: 4,1 días/paciente/año
- N.º de días con antibióticos: 19,3 días/paciente/año
- N.º de días con infecciones: 29,1 días/paciente/año

Se evaluó la gravedad de las infecciones como leve. No se observaron infecciones graves que conllevaran hospitalización.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La inmunoglobulina humana normal está biodisponible inmediata y completamente en la circulación del individuo receptor tras la administración intravenosa. Se distribuye de modo relativamente rápido desde el plasma y el fluido extravascular. Después de aproximadamente 3-5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra- y extravasculares.

La inmunoglobulina humana normal tiene una vida media que oscila de 26 a 41 días, según se ha determinado en pacientes inmunodeficientes. Esta vida media varía de un paciente a otro, en particular en la inmunodeficiencia primaria.

La inmunoglobulina G (IgG) y los complejos de IgG se fragmentan en las células del sistema reticuloendotelial.

Población pediátrica

Se realizó un estudio prospectivo abierto de fase III de Octagamocta con 17 niños/adolescentes (edad media de 14,0 años, rango de 10,5 a 16,8) que padecían desórdenes de inmunodeficiencia primaria. Los pacientes fueron tratados durante un período de 6 meses.

Durante el período de tratamiento, la C_{max} media en estado de equilibrio fue de $11,1 \pm 1,9$ g/L; el nivel mínimo medio fue de $6,2 \pm 1,8$ g/L. La vida media terminal media del IgG total fue de $35,9 \pm 10,8$ días, con un promedio de 34 días. El volumen de distribución medio del IgG total fue de $3,7 \pm 1,4$ L, y el aclaramiento corporal fue de $0,07 \pm 0,02$ L/al día.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Estudios de toxicidad, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción de animales con dosis repetidas, no se puede realizar, por la inducción e interferencia debida al desarrollo de anticuerpos ante las proteínas heterólogas. Dado que la experiencia clínica no evidencia un potencial carcinogénico o mutagénico de las inmunoglobulinas, no se han realizado estudios experimentales en especies heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lista de excipientes

Maltosa	100 mg/mL
Agua para preparaciones inyectables	csp 1 mL

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales ni con ningún otro producto de IgIV.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

No congelar.

Mantener el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No utilizar después de la fecha de caducidad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

<i>Contenido</i>	<i>Volumen</i>	<i>Envase</i>
Octagamocta 1 g	20 mL	Vial de inyección de 50 mL
Octagamocta 2,5 g	50 mL	Frasco para perfusión de 70 mL
Octagamocta 5 g	100 mL	Frasco para perfusión de 100 mL
Octagamocta 10 g	200 mL	Frasco para perfusión de 250 mL
Octagamocta 2 x 10 g	2 x 200 mL	2 x Frasco para perfusión de 250 mL
Octagamocta 3 x 10 g	3 x 200 mL	3 x Frasco para perfusión de 250 mL
Octagamocta 25 g	500 mL	Frasco para perfusión de 500 mL

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

El acondicionamiento primario es de vidrio tipo II, calidad Ph. Eur. cerrado con un tapón de goma de bromobutilo.

Los componentes utilizados para el envase de OCTAGAMOCTA no contienen látex.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto debe llevarse a temperatura ambiente o a temperatura corporal antes de su administración.

La solución debe ser desde transparente a ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido.

No se deben utilizar soluciones que estén turbias o tengan sedimentos.

Debido a la posibilidad de contaminación bacteriana, el producto sobrante deberá ser desechado.

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

Octapharma S.A. Avda. Castilla 2 (P.E. San Fernando)

Ed. Dublín, 2ª Planta
28830 San Fernando de Henares
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66404

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

Fecha de la primera autorización: 8 de Noviembre de 2004

Fecha de la última renovación: 21 de Mayo de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2020