

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml, solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (IGIV) * 100 mg/ml

* Correspondiente a proteína total, de la cual al menos el 95% es inmunoglobulina G humana normal

Distribución de las subclases de IgG:

IgG ₁	ca. 60%
IgG ₂	ca. 32%
IgG ₃	ca. 7%
IgG ₄	ca. 1%

Contenido máximo en Ig A: 400 microgramos/ml

Cada vial de 20 ml contiene 2 g de inmunoglobulina humana normal.

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

Cada frasco de 60 ml contiene 6 g de inmunoglobulina humana normal.

Cada frasco de 100 ml contiene 10 g de inmunoglobulina humana normal.

Cada frasco de 200 ml contiene 20 g de inmunoglobulina humana normal.

Preparado a partir de plasma de donantes humanos.

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 4,5 – 5,0; 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 con producción deficiente de anticuerpos (ver sección 4.4).
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos no han resultado efectivos.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes que se encuentran en la fase de meseta de un mieloma múltiple que no han respondido a la inmunización antineumocócica.
- Hipogammaglobulinemia en pacientes tras someterse a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés).

- SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes

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

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP). Solamente se dispone de experiencia limitada sobre el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con CIDP.

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.

En la terapia de sustitución es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta farmacocinética y clínica.

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 IgG (medido antes de la perfusión siguiente) de al menos 5 - 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 – 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos de 0,2 g/kg cada tres o cuatro semanas.
- La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 5 - 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, junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos no han resultado efectivos; hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes que se encuentran en la fase de meseta de un mieloma múltiple que no han respondido a la inmunización antineumocócica; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes:

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

Hipogammaglobulinemia en pacientes tras someterse a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas:

- La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas. El nivel mínimo debería mantenerse por encima de los 5g/l.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez al día; esta dosis debería repetirse una vez al día durante 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 - 5 días.
- El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki:

- Deben administrarse 1,6 – 2,0 g/kg en dosis fraccionadas durante 2 - 5 días, o bien 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

- 2 g (20 ml)/kg Peso Corporal como dosis inicial en dosis fraccionadas hasta 5 días consecutivos cada 4 semanas.
- La dosis de mantenimiento (dosificación e interval del mismo) debe ser adaptado a la respuesta clínica individual. Si no hay mejoradentro los los 3 primeros meses, la terapia deberá ser discontinuada.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0,4 – 0,8 g/kg - Posteriormente: 0,2 – 0,8 g/kg	cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel mínimo de IgG de al menos 5 – 6 g/l
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0,2 – 0,4 g/kg	cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel mínimo de IgG de al menos 5 – 6 g/l
SIDA congénito	0,2 – 0,4 g/kg	cada 3 – 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes tras someterse a un alotrasplante de células madres hematopoyéticas	0,2 – 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel mínimo de IgG superior a 5g/l.
Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica inmunitaria	0,8 – 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el primer día, posiblemente repetido una vez a los 3 días durante 2 – 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg	en dosis fraccionadas durante 2 -

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	0	5 días, en asociación con ácido acetilsalicílico
	2 g/kg	en una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico
	Dosis inicial 2 g/kg	en dosis fraccionadas hasta 5 días consecutivos cada 4 semanas
	Dosis de mantenimiento	la dosificación y su intervalo deberá ser adaptado a la respuesta clínica individual.

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.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

La experiencia con el uso de inmunoglobulinas intravenosas en niños con CIDP solamente es limitada. Los datos publicados muestran que las inmunoglobulinas intravenosas son igual de eficaces en niños que en adultos con CIDP.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml debe administrarse como perfusión intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg de peso corporal por minuto durante 30 minutos. Si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 0,12 ml/kg de peso corporal por minuto.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos contra IgA.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Esta especialidad farmacéutica contiene 90 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.

Algunas reacciones farmacológicas adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse rigurosamente la velocidad de perfusión recomendada indicada bajo sección 4.2. Los pacientes han de ser atentamente controlados y cuidadosamente observados por si aparece algún síntoma durante el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer con mayor frecuencia:

- en caso de una velocidad de perfusión elevada
- 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

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

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal mediante una primera inyección lenta del producto (0,01 a 0,02 ml/kg de peso corporal por minuto);
- sean monitorizados cuidadosamente para comprobar la aparición de cualquier síntoma durante el periodo de perfusión; en particular, los pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se ha cambiado de un producto de IGIV distinto a Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior, deben monitorizarse durante la primera perfusión y durante la primera hora siguiente para detectar signos de potenciales efectos adversos. El resto de pacientes deben ser observados como mínimo durante los 20 minutos siguientes a la administración.

En el caso de una reacción adversa, debe reducirse la velocidad de administración o interrumpirse la perfusión. El tratamiento requerido dependerá de la naturaleza y gravedad del efecto secundario.

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

En todos los pacientes, la administración de IGIV requiere:

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión con IGIV
- un control de la excreción de orina
- un control de los niveles séricos de creatinina
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Esta especialidad farmacéutica no contiene más de 0,03 mmol (o 0,69 mg) de sodio por ml. Dato que deben tener en cuenta aquellos pacientes que sometidos a una dieta de sodio controlada.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad verdaderas. Éstas pueden aparecer en casos de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA que son muy infrecuentes.

La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA, donde la deficiencia de IgA es la única anomalía relevante.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede provocar un descenso en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

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. Debe tenerse precaución al prescribir e administrar por perfusión IGIV a pacientes obesos y a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y un historial de enfermedades vasculares 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 mínimas posibles.

Fallo renal agudo

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.

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse la posibilidad de interrumpir la terapia con IGIV. A pesar de que estos informes de disfunción renal y de fallo renal agudo se han asociado con el uso de muchos de los productos de IGIV autorizados que contienen varios excipientes como la sacarosa, la glucosa y la maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo, debe considerarse el uso de productos de IGIV que no contengan tales excipientes. Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml contiene maltosa (ver excipientes).

En los pacientes con riesgo de fallo renal agudo, los productos de IGIV deben administrarse a las dosis y velocidades de perfusión mínimas posibles.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado la aparición del síndrome de meningitis aséptica asociada con el tratamiento IgIV. La interrupción del tratamiento con IGIV ha resultado en la remisión del SMA en un plazo de varios días y sin secuelas. 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).

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. El desarrollo de la hemólisis está asociado con los siguientes factores de riesgo: administración de altas dosis de IGIV a dosis única o fraccionada a lo largo de varios días; grupos sanguíneos distintos del grupo O; enfermedad inflamatoria subyacente. La hemólisis se ha observado raramente en pacientes con terapia de sustitución en IDP. Deben monitorizarse los signos y síntomas clínicos de hemólisis en los receptores de IgIV. (Ver sección 4.8.).

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección 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.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el VHA y parvovirus B19.

Existe 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 vírica.

A fin de mantener la trazabilidad del producto se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre a un paciente Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)

Hay notificación de casos de edema pulmonar no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)] en pacientes a los que se había tratado con IVIG. Por ello, este efecto adverso no se puede excluir totalmente para Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml, aun cuando no se ha observado ningún caso hasta la fecha con Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml. TRALI se caracteriza por presentar síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar, función ventricular izquierda normal y fiebre y normalmente se produce dentro de las 1-6 horas posteriores a la transfusión.

Velocidad de sedimentación globular (falsamente) elevada

En pacientes que estén recibiendo IVIG 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 IVIG (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

No existen advertencias o precauciones específicas o adicionales aplicables a la población pediátrica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con el fin de terminar la perfusión del producto que haya podido quedar en los tubos al finalizar la perfusión, puede hacerse circular por el tubo una solución salina al 0,9% o de dextrosa al 5%.

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 el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este producto, deberá transcurrir un período 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.

Prueba de glucosa en sangre

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa (por ejemplo, los basados en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona (GDH PQQ) o la glucosa-colorante-oxidoreductasa) interpretan de forma errónea la maltosa (90 mg/ml) contenida en Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml como glucosa. Esto puede provocar lecturas elevadas de glucosa falsas durante una perfusión o un periodo de unas 15 horas tras finalizar la perfusión y, como consecuencia, conducir a la administración inadecuada de insulina, dando lugar a una hipoglucemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglucemia auténtica pueden ser pasados por alto y no ser tratados si el estado hipoglucémico queda enmascarado por lecturas elevadas de glucosa falsas. Como consecuencia, a la hora de administrar Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre debe realizarse con un método específico para la glucosa.

Debe revisarse detenidamente la información del material del Kit de ensayo para las pruebas de glucosa en sangre, incluyendo las tiras de glucosa, 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

No se observaron interacciones específicas o adicionales para la población pediátrica.

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, debe 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 y pueden contribuir a proteger al neonato frente a los patógenos que penetran a través de las mucosas.

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

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por algunas reacciones adversas asociadas con el uso de Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml. Los pacientes que experimentan 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

Pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y lumbalgia moderada. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y la frecuencia de la perfusión.

Raramente las inmunoglobulinas humanas normales pueden provocar 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.

Se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias con inmunoglobulina humana normal. Se han observado reacciones hemolíticas reversibles en pacientes, y especialmente en aquellos con los grupos sanguíneos A, B, y AB. Rara vez puede desarrollarse anemia hemolítica que requiere transfusión sanguínea tras administrar tratamientos con dosis altas de IGIV (ver también sección 4.4).

Se ha observado también un aumento del nivel de creatinina en el suero y/o un fallo renal agudo.

Muy raramente: reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda.

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Para más información sobre agentes susceptibles de transmisión, véase la sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación ha sido elaborada conforme al sistema de clasificación de órganos 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 ($< 1/10.000$), desconocido (no se puede estimar con los datos existentes).

La frecuencia en la siguiente tabla, deriva de los ensayos clínicos que sean realizado con Inmunoglobulina humana Octapharma, (las columnas nombradas como “Frecuentes” y “Poco frecuentes”) y de la experiencia post autorización con Inmunoglobulina humana Octapharma (columna “Muy raras”)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Conforme a MedDRA 8.1	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Muy raras $< 1/10.000$

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			anemia hemolítica leucopenia;
Trastornos del sistema inmunológico (ver sección 4.4)	hipersensibilidad		shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; angioedema; edema facial
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			sobrecarga de líquidos (pseudo)hiponatremia
Trastornos psiquiátricos			estado de confusión agitación ansiedad nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	cefalea		accidente cerebrovascular (ver sección 4.4); meningitis aséptica; pérdida de conocimiento; trastornos del habla; migraña; mareos; hipoestesia; parestesia fotofobia; temblor
Trastornos oculares			alteración visual
Trastornos cardíacos			infarto de miocardio (ver sección 4.4); angina de pecho; bradicardia; taquicardia; palpitaciones; cianosis
Trastornos vasculares			trombosis (ver sección 4.4); colapso circulatorio; fallo circulatorio periférico; flebitis; hipotensión; hipertensión palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			fallo respiratorio; embolismo pulmonar (ver sección 4.4); edema pulmonar; broncoespasmo; hipoxia; disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	náuseas		vómitos; diarrea; dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		eczema	exfoliación de la piel urticaria; erupción cutánea; eritema; dermatitis; prurito; alopecia eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor lumbar	artralgia; mialgia dolor en las extremidades

			dolor de cuello; espasmos musculares; debilidad muscular; rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			fallo renal agudo (ver sección 4.4) dolor renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre; fatiga; reacción en el lugar de la inyección	escalofríos; dolor en el pecho	edema; enfermedad de tipo gripal sofocos; rubor; sensación de frío; sensación de calor; hiperhidrosis; malestar malestar torácico; astenia; letargia; sensación de quemazón;
Exploraciones complementarias			aumento de las enzimas hepáticas; falso positivo de glucosa en sangre (ver sección 4.4)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección 4.4

Población pediátrica

En estudios clínicos con Inmunoglobulina humana Octapharma, 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: J06B A02

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

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos de IgG presentes en la población normal.

Se prepara a partir de plasma almacenado de no menos de 1000 donaciones. Tiene una distribución de las subclases G de inmunoglobulina prácticamente proporcional a la del plasma humano natural. Unas dosis adecuadas de este medicamento pueden devolver un nivel de inmunoglobulina G anormalmente bajo a la condición normal.

El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la terapia de sustitución no se conoce totalmente, pero incluye efectos inmunomoduladores.

Estudios clínicos

En un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, de fase III, se estudió la eficacia y la seguridad de Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (inmune) (PTI). Se administró Inmunoglobulina humana Octapharma 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 31 sujetos en el análisis; 15 sujetos padecían PTI crónica, 15 sujetos eran recién diagnosticados, y 1 sujeto se inscribió por error en el estudio (no padecía PTI), por lo que fue excluido del análisis de eficacia.

En total, 25 sujetos (83%) mostraron una respuesta clínica. Se apreció una respuesta clínica más alta en los sujetos recién diagnosticados (93%) que en los sujetos con PTI crónica (73%). En los sujetos que mostraron respuesta clínica, el plazo medio de respuesta plaquetaria fue de 2 días, con un margen de 1 a 5 días.

En 24 sujetos (77%), Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml se administró a la velocidad máxima permitida de perfusión de 0,06 ml/kg/min. Siguiendo una revisión del protocolo, a 2 pacientes del análisis presentado se les administró el producto a una velocidad de 0,08 ml/kg/min, lo cual no produjo incidentes notables en ninguno de ambos casos. En la continuación de este estudio en curso, 22 sujetos han sido tratados con la velocidad máxima permitida de perfusión de 0,12 ml/kg/min.

En 9 de las 62 infusiones (14,5%) se han observado reacciones adversas a la perfusión relacionadas con el tratamiento. La reacción adversa farmacológica más frecuente fue la cefalea, seguida de la taquicardia y la pirexia. No se produjeron casos de hemólisis relacionados con el fármaco del estudio. No se dio tratamiento previo para aliviar la intolerancia a la perfusión.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

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

El análisis de eficacia incluía a 24 pacientes con 11 de ellos no tratados (grupo 1) y 13 que no habían recibido inmunoglobulina en las 12 semanas previas al inicio de la terapia con Inmunoglobulina humana Octapharma 50 mg/ml (grupo 2). El grupo 3 estaba compuesto por 13 pacientes que habían sido pretratados con inmunoglobulinas (administradas durante las 12 semanas previas al inicio de la administración de Inmunoglobulina humana Octapharma 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 (pretratados con IGIV) mostraron una mejora en el ONLS; 10 pacientes se mantuvieron estables. Para los pacientes pretratados con IGIV no hubo una mejoría más marcada, esperada en la ONSL (Escala global de limitaciones por neuropatía).

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

No se han realizado estudios específicos con Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml en población pediátrica.

Sin embargo, se realizó un estudio prospectivo abierto de fase III de Inmunoglobulina humana Octapharma 50 mg/ml 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. La eficacia clínica fue satisfactoria, dado que el número de días con infecciones o fiebre, así como el número de días de absentismo escolar, fueron bajos, y el tipo y gravedad de las infecciones fue comparable a los observados en la población normal. No se observaron infecciones graves que conllevaran hospitalización. También es digno de mención que el número de episodios infecciosos fue menor cuando los niveles de plasma IgG se mantuvieron alrededor de los 6 g/l que cuando estuvieron alrededor de los 4 g/l.

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. Al cabo 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. Para Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml, no se han obtenido datos formales de farmacocinética en pacientes inmunodeficientes.

La IgG y los complejos de IgG se fragmentan en las células del sistema reticuloendotelial.

Población pediátrica

No se han realizado estudios específicos con Inmunoglobulina humana Octapharma 100 mg/ml en población pediátrica.

Sin embargo, se realizó un estudio prospectivo abierto de fase III de Inmunoglobulina humana Octapharma 5% 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 del IgG total fue de 36 ± 11 días, con un promedio de 34 días. El volumen de distribución del IgG total fue de $3,7 \pm 1,4$ l, y la depuración 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

Maltosa

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

El producto puede ser sacado de la nevera por un solo periodo de 9 meses (sin sobrepasar la fecha de caducidad) y ser almacenado a una temperatura no superior a 25°C.

Al final, de este periodo, el medicamento, no debe ser refrigerado de nuevo y debe ser eliminado.

La fecha en la que el medicamento ha salido de la nevera debe ser registrada en el cartonaje exterior.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tamaños:

2 g	en	20 ml
5 g	en	50 ml
6 g	en	60 ml
10 g	en	100 ml
20 g	en	200 ml
3 x 10 g	en	3 x 100 ml
3 x 20 g	en	3 x 200 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

20 ml de solución en un vial de 30 ml.

50 ml de solución en un frasco de 70 ml.

60 ml de solución en un frasco de 70 ml.

100 ml de solución en un frasco de 100 ml.

200 ml de solución en un frasco de 250 ml.

Los viales/frascos están fabricados en vidrio de tipo II y sellados con tapones de goma de bromobutilo.

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 y de incolora a ligeramente amarilla.

No utilice soluciones que estén turbias o tengan sedimentos.

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.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Octapharma S.A.
Avda. Castilla, 2. (P.E. San Fernando)
Ed. Dublin, 2ª Planta
28830 San Fernando de Henares
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019