FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inmunoglobulina humana Octapharma 50 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (IGIV) * 50 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: 200 microgramos/ml

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.

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 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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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 inmunoglobulina G (IgG) (medido justo 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 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 5 g/l.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/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.

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 1,6-2,0 g/kg en dosis fraccionadas durante 2 a 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 (40 ml)/kg Peso Corporal como dosis inicial en dosis fraccionadas hasta 5 días consecutivos cada 4 semanas.
- La dosis de mantenimiento (dosificación e intervalo del mismo) debe ser adaptado a la respuesta clínica individual. Si no hay mejora dentro de los 3 primeros meses, la terapia deberá ser descontinuada.

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 - 1,0 g/kg o 0,4 g/kg/día	el primer día, posiblemente repetido una vez en el plazo de 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 - 5 días, en asociación con ácido

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
	o 2 g/kg	acetilsalicílico en una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	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 se administra como perfusión intravenosa a una velocidad inicial de 1 ml/kg/hora durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 5 ml/kg/hora.

Inmunoglobulina humana Octapharma no precisa filtración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Inmunoglobulina humana Octapharma incluidos en la sección 6.1 (ver también 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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Inmunoglobulina humana Octapharma contiene maltosa, un azúcar disacárido derivado del maíz. Se ha informado de reacciones anafilactoides o anafilácticas relacionadas con la perfusión de otros productos que contienen maltosa o almidón de maíz. Los pacientes con alergias conocidas al maíz deberán evitar el uso de Inmunoglobulina humana Octapharma o bien ser estrechamente observados para detectar signos y síntomas de reacciones por hipersensibilidad aguda.

Algunas reacciones adversas graves 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.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer con mayor frecuencia:

- en casos 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.

Las complicaciones potenciales se pueden evitar si se asegura que los pacientes:

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal mediante la administración de una primera inyección lenta del producto (1 ml/kg/hora);
- sean monitorizados cuidadosamente para cualquier síntoma durante el periodo de perfusión; en particular, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes a los que se ha cambiado de un producto de IGIV alternativo a Inmunoglobulina humana Octapharma o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior, se ha de monitorizar durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, para detectar signos de potenciales efectos adversos. El resto de los pacientes deben ser observados como mínimo durante los 20 minutos después de 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 0,015 mmol (o 0,35 mg) de sodio por ml. Dato que deben tener en cuenta aquellos pacientes sometidos a una dieta de sodio controlada.

<u>Hipersensibilidad</u>

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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, deberá 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 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. Inmunoglobulina humana Octapharma contiene maltosa (ver excipientes).

En los pacientes con riesgo de fallo renal agudo, los productos de IGIV deberán administrarse a las dosis y velocidades de infusión 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 mm^3, 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 hemolisis 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

subyacente. La hemolos 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**.**

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.

Es muy recomendable que cada vez que se administre Inmunoglobulina Humana Octapharma a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren, para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

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 IGIV. Por ello, este efecto adverso no se puede excluir totalmente para Inmunoglobulina humana Octapharma, aun cuando no se ha observado ningún caso hasta la fecha con Inmunoglobulina humana Octapharma. 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 IGIV como terapia, la velocidad de sedimentación globular (VSG) puede verse falsamente incrementada (aumento no inflamatorio).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La línea de perfusión se puede limpiar antes y después de la administración de Inmunoglobulina humana Octapharma, haciendo circular por ella una solución salina normal o bien una solución de dextrosa al 5% disuelta en agua.

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 producto, 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.

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-oxidorreductasa) interpretan erróneamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Inmunoglobulina Humana Octapharma 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 Inmunoglobulina Humana Octapharma 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, 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 y pueden contribuir a proteger al neonato frente a los patógenos que penetran a traves 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. 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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 se han realizado con Inmunoglobulina humana Octapharma, (Frecuencia "Frecuentes" y "Poco frecuentes") y de la experiencia post autorización con Inmunoglobulina humana Octapharma (Frecuencia "Muy raras")

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

Codificación MedDRA (Grupo SOC)	**Nivel de Término Preferente**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia hemolítica leucopenia;	muy raras muy raras
Trastornos del sistema inmunológico (ver sección 4.4)	shock anafiláctico; hipersensibilidad; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; angioedema; edema facial	muy raras frecuentes muy raras muy raras muy raras muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	sobrecarga de líquidos (pseudo)hiponatremia	muy raras muy raras
Trastornos psiquiátricos	estado de confusión agitación ansiedad nerviosismo	muy raras muy raras muy raras muy raras
Trastornos del sistema nervioso	accidente cerebrovascular (ver sección 4.4); meningitis aséptica; pérdida de consciencia; trastornos del habla; migraña; cefalea mareos; hipoestesia; parestesia fotofobia;	muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras frecuentes muy raras muy raras muy raras muy raras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	temblor	muy raras
Trastornos oculares	alteración visual	muy raras
Trastornos cardíacos	infarto de miocardio (ver sección 4.4); angina de pecho; bradicardia; taquicardia; palpitaciones; cianosis	muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras
Trastornos vasculares	trombosis (ver sección 4.4); colapso circulatorio; fallo circulatorio periférico; flebitis; hipotensión; hipertensión palidez	muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	fallo respiratorio; embolismo pulmonar (ver sección 4.4); edema pulmonar; broncoespasmo; hipoxia; disnea; tos	muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras
Trastornos gastrointestinales	vómitos; diarrea; dolor abdominal; náuseas	muy raras muy raras muy raras frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exfoliación de la piel urticaria; rash; rash eritematoso; dermatitis; eczema; prurito; alopecia eritema	muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras poco frecuentes muy raras muy raras muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia; mialgia dolor en las extremidades dolor lumbar; dolor de cuello; espasmos musculares; debilidad muscular; rigidez musculoesquelética	muy raras muy raras muy raras poco frecuentes muy raras muy raras muy raras muy raras
Trastornos renales y urinarios	fallo renal agudo (ver sección 4.4) dolor renal	muy raras muy raras
Trastornos generales y Alteraciones en el lugar de administración	dolor en el pecho; malestar torácico; edema; enfermedad de tipo gripal fiebre; escalofríos; sofocos; rubor; sensación de frío; sensación de calor; hiperhidrosis;	poco frecuentes muy raras muy raras muy raras frecuentes poco frecuentes muy raras muy raras muy raras muy raras muy raras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	astenia; letargia; sensación de quemazón; reacción en el lugar de la inyección; fatiga; malestar ;	muy raras muy raras muy raras frecuentes frecuentes muy raras
Exploraciones complementarias	aumento de las enzimas hepáticas; falso positivo de glucosa en sangre (ver sección 4.4)	muy raras muy raras

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

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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 ello 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 tratados previamente 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 (tratados previamente con IGIV) mostraron una mejora en el ONLS; 10 pacientes se mantuvieron estables. Para los pacientes tratados previamente con IGIV no hubo una mejoría más marcadade lo esperado según 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

Se realizó un estudio prospectivo abierto de fase III de Inmunoglobulina humana Octapharma 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La inmunoglobulina humana normal tiene una vida media de aproximadamente 40 días. 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 Inmunoglobulina humana Octapharma 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 Cmax media en estado de equilibrio fue de 11,1 ± 1,9 g/l; el nivel mínimo medio fue de 6,2 ± 1,8 g/l. La vida media terminal media del IgG total fue de 35,9 ± 10,8 días, con un promedio de 34 días. El volumen de distribución medio del IgG total fue de 3,7 ± 1,4 l, y el aclaramiento corporal fue de 0,07 ± 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 por debajo de 25ºC.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Contenido	*Volumen*	*Envase*
Inmunoglobulina humana Octapharma 1 g	30 ml	Vial de inyección de 30 ml
Inmunoglobulina humana Octapharma 2,5 g	50 ml	Frasco para perfusión de 70 ml
Inmunoglobulina humana Octapharma 5 g	100 ml	Frasco para perfusión de 100 ml
Inmunoglobulina humana Octapharma 10 g	200 ml	Frasco para perfusión de 250 ml
Inmunoglobulina humana Octapharma 2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x Frasco para perfusión de 250 ml
Inmunoglobulina humana Octapharma 3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x Frasco para perfusión de 250 ml
Inmunoglobulina humana Octapharma 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 calidad Ph. Eur. tipo II, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo.

Los componentes utilizados para el envase de Inmunoglobulina humana Octapharma 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 y de incolora a ligeramente amarilla.

No utilice 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. Dublin, 2ª Planta
28830 San Fernando de Henares
Madrid

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios